



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PRİMER VE SEKONDER SJÖGREN SENDROMLU
HASTALARDA OTONOM SEMPTOM CİDDİYETİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

ABBAS KARAKURT

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. EMEL GÖNÜLLÜ

2023-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PRİMER VE SEKONDER SJÖGREN SENDROMLU
HASTALARDA OTONOM SEMPTOM CİDDİYETİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

ABBAS KARAKURT

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. EMEL GÖNÜLLÜ

2023-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı :
Tez Sahibi :
Sınav Tarihi : **Saat:**
Tez Başlığı :

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay dayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez .././2023 tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././2023
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Kurulu'ndan E71522473-050.01.04-145935-174 karar sayılı ve 30/6/2022 tarihli etik kurul onayı alarak hazırlanmıştır.

Tarih: / /2023
Dr. Abbas Karakurt

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi süresince bilgisini ve deneyimlerini her zaman cömert bir şekilde benimle paylaşan, yanında çalışmaktan gurur duyduğum, tez yazım sürecinde göstermiş olduğu hoşgörü, destek ve sabırdan dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Emel Gönüllü başta olmak üzere bütün değerli hocalarıma teşekkür ederim. Asistanlık sürecim boyunca bana desteğini eksik etmeyen iki meleşimin annesi biricik eşime teşekkür ederim. Değerli anneme, babama ve emek veren bütün çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Abbas Karakurt

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Sjögren Sendromu Tanımı ve Tarihçesi	2
2.2. Etiyoloji	2
2.3. Epidemiyoloji	3
2.4. Patofizyoloji	4
2.5. Histopatoloji	4
2.6. Klinik.....	5
2.6.1. Glandüler tutulumlar	5
2.6.1.1. Oral tutulum	5
2.6.1.2. Oküler tutulum ve kuru göz sendromu	6
2.6.2. Ekstraglandüler tutulum	7
2.7. Sjögren Sendromu ve Otonomik Disfonksiyon	9
2.8. Sjögren Sendromu Laboratuvar	10
2.9. Sjögren Sendromu Tanı.....	11
2.10. Sjögren Sendromunda Tedavi	13
2.11. Sekonder Sjögren Sendromu	14
2.12. Compass 31 Testi	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Hasta Grubu.....	17
3.1.1. Dahil edilme kriterleri	17
3.1.2. Hariç tutma kriterleri	17

3.2. Çalışma Yöntemi.....	17
3.3. İstatiksel Analiz.....	19
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	35
KAYNAKLAR	43
EKLER.....	51
EK-1: COMPASS 31 Testi	51
EK-2: Etik Kurul Kararı.....	53
ÖZGEÇMİŞ	54



KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ACR	: American College of Rheumatology
AECG	: The American-European Consensus Group
ALT	: Alanin Transaminaz
AMA	: Anti Mitokondriyal Antikor
ANA	: Antinükleer Antikor
ASMA	: Anti Düz Kas Antikoru
ASP	: Otonomik Semptom Profili
AST	: Aspartat Transaminaz
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
C3	: Kompleman 3
C4	: Kompleman 4
CMV	: Sitomegalovirüs
COMPASS	: Karma Otonomik Semptom Ölçeği
CRP	: C Reaktif Protein
EBV	: Epstein-Barr Virüsü
EULAR	: European League Against Rheumatism
GİS	: Gastrointestinal
HCQ	: Hidroksiklorokin
HCV	: Hepatit C Virüs
HHV-6	: Human Herpes Virüs 6
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HMG	: Hemoglobin
HTLV-1	: Human T-lymphotropic Virüs
HRCT	: Yüksek Çözünürlükle Çekilen Bilgisayarlı Akciğer Tomografisi
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
LIP	: Lenfositik İnterstisyel Alandaki Pnömoni
LYM	: Lenfosit
MHC	: Majör Histokompatibilite
NEU	: Nötrofil
NSIP	: Nonspesifik İnterstisyel Alandaki Pnömoni

OSS	: Otonom Sinir Sistemi
SS	: Sjögren Sendromu
SSS	: Sekonder Sjögren Sendromu
PLT	: Platelet
PSS	: Primer Sjögren Sendromu
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SS-A	: Anti SS-A antikoru
SS-B	: Anti SS-B antikoru
WBC	: White Blood Cell

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. Romatoid faktör değerinin her iki gruptaki ortalaması	24
Şekil 4.2. Primer ve Sekonder Sjögren ile takipli hastaların Romatoid Faktör (RF) Puanları	24
Şekil 4.3. Primer ve sekonder sjögren grubunun compass 31 skorları (gis: gastrointestinal)	25
Şekil 4.4. Primer ve sekonder sjögren gruplarının hastalık süresi ortalaması	27
Şekil 4.5. Primer Sjögren Sendromu ile takipli hastaların Compass skorlarının karşılaştırılması	29
Şekil 4.6. Primer Sjögren Sendromlu hastaların Compass alt gruplarının kendi içinde karşılaştırılması	30
Şekil 4.7. Sekonder Sjögren Sendromlu hastaların Compass skorlarının karşılaştırılması	33

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1. Hastalara ait demografik, klinik ve serolojik veriler.....	20
Tablo 4.2. Hastaların compass 31 skorları	21
Tablo 4.3. Hastaların laboratuvar değerleri ve hastalık süresi	22
Tablo 4.4. Hasta gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	23
Tablo 4.5. Her iki hasta grubunun Compass skorlarının alt grupları ile karşılaştırılması	25
Tablo 4.6. Primer ve Sekonder Sjögren ile takipli hastaların laboratuvar değerleri ve hastalık süresi karşılaştırması.....	26
Tablo 4.7. Primer Sjögren ile takipli hastaların compass skorlarının demografik, klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırması.....	28
Tablo 4.8. Primer Sjögren COMPASS skorlaması alt grupları.....	29
Tablo 4.9. Primer Sjögren laboratuvar ve COMPASS skorlarının karşılaştırılması. 31	
Tablo 4.10. Sekonder Sjögren demografik, klinik ve laboratuvar değerlerinin COMPASS skoru ile karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.11. Sekonder Sjögren COMPASS alt gruplarının karşılaştırması	33
Tablo 4.12. Sekonder Sjögren laboratuvar ve COMPASS skorlarının karşılaştırılması	34

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu çalışmada primer ve sekonder sjögren sendromu hastalarında otonomik disfonksiyon değerlendirilmiştir. Otonomik disfonksiyona sebep olabilecek nedenler ve bunların laboratuvar ve klinik sonuçları araştırılmıştır.

YÖNTEM: Bu araştırmaya primer veya sekonder sjögren sendromu olan Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji bölümüne Ocak 2018 – Nisan 2022 tarihleri arasında başvuran, sjögren sendromu tanılı, tanı anında 18 yaş ve üzerinde olan hastalar dahil edilmiştir. Otonomik disfonksiyonun değerlendirilmesi için Karma otonomik semptom ölçeği skoru anketi COMPASS-31 kullanıldı. Hastaların kliniği, kandaki biyokimyasal ve mikrobiyolojik parametreleri ile COMPASS-31 skoru arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Primer sjögrende ortalama COMPASS skoru 27,1 ve sekonder sjögren sendromlu hastalarda ise 28 olarak bulunmuştur ve otonom disfonksiyon şiddeti açısından anlamlı ($p>0,05$) farklılığa rastlanmamıştır. Çalışmamızda COMPASS-31 ölçeğinde romatoid faktörün etki değeri ile sjögren sendromunda otonom disfonksiyon düzeyi arasında ilişki araştırılmıştır ve gruplar arasında anlamlı ($p>0,05$) farklılığa rastlanmamıştır. Primer sjögren ile takipli hastalarda COMPASS >25 grubunda lökosit ve trombosit değeri COMPASS >25 olan hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksek tespit edilmiştir. Primer sjögren ile takipli hastalarda Compass <25 ve Compass > 25 grupları arasında hidroksiklorokin kullanım oranı için anlamlı ($p>0,05$) farklılık bulunmamıştır.

SONUÇ: Primer ve sekonder sjögren sendromlu hastaların değerlendirilmesinde COMPASS-31 semptom skorlamasına göre otonom disfonksiyon şiddeti açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Romatoid faktör düzeyi sjögren sendromlu hastalarda otonom disfonksiyonun takibi ve şiddetinin değerlendirilmesi için yol gösterici bulunmamıştır. Platelet ve lökosit düzeylerinin yükselmesi primer sjögren sendromlu hastalarda otonomik disfonksiyonu şiddetlendirdiği görülmüştür. Tedavide hidroksiklorokin kullanımının otonom disfonksiyon şiddetini değiştirmediği bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Compass 31 testi, otonomik disfonksiyon, sjögren sendromu

ABSTRACT

Evaluation of the Severity of Autonomous Symptoms in Patients with Primary and Secondary Sjögren Syndrome

INTRODUCTION AND AIM: In this study, autonomic dysfunction was evaluated in patients with primary and secondary Sjögren's syndrome. Causes of autonomic dysfunction and their laboratory and clinical results were investigated.

MATERIALS AND METHODS: Patients with primary or secondary Sjögren's syndrome who applied to the Department of Rheumatology of Sakarya University Training and Research Hospital between January 2018 and April 2022 and were diagnosed with sjögren's syndrome and were 18 years or older at the time of diagnosis were included in this study. Mixed autonomic symptom scale score questionnaire COMPASS-31 was used to evaluate autonomic dysfunction. The relationship between the patients' clinic, biochemical and microbiological parameters in the blood and the COMPASS-31 score was evaluated.

RESULTS: The mean COMPASS score was 27.1 in primary sjögren's and 28 in secondary sjögren's syndrome, and there was no significant difference ($p>0.05$) in terms of autonomic dysfunction severity. In our study, the relationship between the effect value of the rheumatoid factor in the COMPASS-31 scale and the level of autonomic dysfunction in Sjögren's syndrome was investigated, and no significant difference ($p>0.05$) was found between the groups. In the patients followed up with primary sjögren's, the leukocyte and thrombocyte levels in the COMPASS >25 group were found to be significantly higher ($p<0.05$) when compared to the patients with COMPASS >25 . There was no significant difference ($p>0.05$) for the rate of hydroxychloroquine use between Compass <25 and Compass >25 groups in patients followed up with primary sjogren's.

CONCLUSION: There was no significant difference in the severity of autonomic dysfunction according to COMPASS-31 symptom scoring in the evaluation of patients with primary and secondary Sjögren's syndrome. The level of rheumatoid factor has not been found to be a guide for the follow-up of autonomic dysfunction and the evaluation of its severity in patients with Sjögren's syndrome. Elevation of platelet and leukocyte levels has been observed to exacerbate autonomic dysfunction in patients with primary sjögren's syndrome. It was found that the use of hydroxychloroquine in the treatment did not change the severity of autonomic dysfunction.

Keywords: Compass 31 test, autonomic dysfunction, sjogren's syndrome

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sjögren sendromu (SS), başta gözyaşı bezi ve tükürük bezlerinin tutulumu ile giden ve ekzokrin glandların lenfositlerle infiltrasyonu ile özdeşleşen lenfoproliferatif bir hastalıktır (Neville ve ark., 2015). Sjogren sendromu ile otonom sistem disfonksiyonu arasında güçlü bir bağ bulunmaktadır. Yorgunluk, halsizlik, bayılayazma, çarpıntı, idrar kaçırmaya, kabızlık veya ishal gibi genellikle SS'li hastaların yaşadığı semptomlar otonom disfonksiyon ile ilişkilendirilmiştir (Newton ve ark., 2012). Gastrointestinal semptomların, SS ile takipli hastalarda genel popülasyon ile kıyaslandığında daha yaygın olduğu bildirilmiştir (Parreau ve ark., 2021). Primer sjögren sendromlu hastaların otururken taşikardisi olduğu ve ayakta durmakla da arttığı görülmüştür. Postüral bir değişikliğe yanıt olarak daha belirgin olan artmış bir kalp hızına veya azalmış kalp hızına ve kan basıncına sahip oldukları sonucuna varılmıştır (Mandl ve ark., 2007).

Karma otonomik semptom skoru (COMPASS) puanlarının SS ile takipli hastalarda aynı yaştaki kontrollerine oranla anlamlı derecede yüksek olduğu ve SS hastalarının neredeyse %55'inde otonomik işlev bozukluğu olduğu bildirilmiştir (Ng ve ark., 2011).

Sjögren sendromunda otonom disfonksiyonun sebepleri ve semptomlar üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmamızda primer ile sekonder SS arasındaki farkların ortaya koyulduğu kapsamlı bir çalışma planlandık. Primer ve sekonder SS ile takipli hastalarda COMPASS ölçeği kullanılarak otonomik disfonksiyonu şiddetlendiren ya da azaltan faktörler ile hastaların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri ve kullanılan ilaçların otonom disfonksiyon üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sjögren Sendromu Tanımı ve Tarihçesi

Sjögren sendromunun ilk tanımı genellikle, 1892'de 42 yaşında bir erkekte, yuvarlak hücreler içeren bir glandüler dokuyu inceleyerek parotis ve lakrimal bezlerde iki taraflı genişleme ile tanımlayan Mikulicz'e atfedilir (Hardin, 1986).

İsveçli Doktor Henrik Sjögren 1900'lerin başlarında, ilk olarak kronik artrite kuru göz ve ağız kuruluğu eşlik eden bir grup kadın tanımlamıştır. Primer sjögren sendromu (PSS), en sık sıkka semptomları ile ortaya çıkan sistemik bir otoimmün bozukluktur. Sıkka, lakrimal ve tükürük bezlerinin inflamasyonu ve sonuçta ortaya çıkan patoloji nedeniyle en sık olarak gözleri ve ağzı tutan kuruluğu ifade etmektedir. Etkilenen bireylerin yaklaşık yarısı, eklemler, deri, akciğerler, gastrointestinal (GIS) sistem, sinir sistemi ve böbrekler dahil olmak üzere tükürük ve lakrimal bezlerden farklı organlarda belirti ve semptomların ortaya çıkmasına işaret eden ekstraplandüler tutulum geliştirir. Sjögren sendromu sıklıkla romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi diğer otoimmün bozukluklarla birlikte görülür (Kaneko, 2015).

2.2. Etiyoloji

Sjögren sendromunun kesin etiyolojisi bilinmemektedir. Majör histokompatibilite (MHC) lokusunu içeren bir genetik yatkınlık ve insan lökosit antijeni DQA ve DQB bölgesindeki haplotipleri paylaşan bireylerde göreceli hastalık riskinin artmasının sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu majör histolojik uyumluluk haplotiplerinin, belirli çevresel tetikleyicilerle bağlantılı olarak anormal bir bağışıklık tepkisine neden olduğu varsayılmaktadır. Bazı dolaylı epidemiyolojik kanıtların yanı sıra laboratuvar çalışmaları, Epstein-Barr virüsü (EBV) de dahil olmak üzere virüslerin hastalık patogenezinde rolü olduğunu düşündürmektedir (Baer ve ark., 2018).

Virüslerde bilinen hastalığın çevresel tetikleyicilerinden biridir, fakat bazı bulgular olmasına rağmen hastalık ile doğrudan bağlantısı kanıtlanamamıştır (Fox, 1994). Epstein-Barr virus (EBV), Human T-lymphotropic virüs (HTLV-1), Human Herpes Virüs 6 (HHV-6), Human Immunodeficiency Virus (HIV), Hepatit C Virüs (HCV) ve

Sitomegalovirüs (CMV) etyolojide rol oynayabilir. Yapılan çalışmalarda HIV, HTLV-1 ve HCV ile enfekte olmuş bireylerde Sjögren benzeri sendromların olduğu görülmektedir (Haddad ve ark., 1992).

2.3. Epidemiyoloji

Bütün yaş aralıklarında PSS görülmekle beraber, sıklıkla yaşamın 4-5. dekadındaki kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Kadın hastalarda erkeklere oranla 9 kat daha fazla görülmektedir. Görülme oranı yaş ile birlikte artmaktadır. Norveç'te yapılan bir çalışmada, 70 yaş ve üzeri PSS ortaya çıkma sıklığının 40 yaş ve üzerindekiilere göre 7 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Haugen ve ark., 2008).

Sjögren sendromu, romatoid artrit insidansının yaklaşık yarısına kadarına yaklaşan ve popülasyonun %0,5 ila %1,0'ını etkileyerek artık nadir bir hastalık olarak görülmemektedir. Amerika'da yapılan çalışmada yaklaşık 500 bin ile 3.1 milyon yetişkinde Sjögren sendromu olduğu düşünülmektedir. Bu durum her yaştan insanı etkileyebilir, ancak semptomlar genellikle 45 ila 55 yaşları arasında ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık yarısında romatoid artrit veya lupus gibi diğer bağ dokusu hastalıkları da vardır (Kiadaliri ve ark., 2018).

Türkiye'de sjögren sıklığının araştırıldığı bir çalışmada, Avrupa tanı kriterlerine göre teşhis konulmuş hasta sıklığı %1.56, Avrupa–Amerika Uzlaşma Grubu kriterleri ile tanı konulmuş hastalarda ise %0.72 olarak bildirilmiştir (Kabasakal ve ark., 2006).

Sjögren sendromu dünya çapında yetişkinlerde ve daha nadiren çocuklarda bildirilmiştir ve insidansında ırksal veya coğrafi bir yanlılık yok gibi görünmektedir. Bununla birlikte, hastalığın görülme sıklığının kadınlar için belirgin bir eğilimi vardır ve SLE'ye benzer şekilde, kadın:erkek oranı yaklaşık 9:1'dir. Hastalık genellikle orta yaşlarda ortaya çıkar, ancak yaşlılarda olduğu gibi çocuklarda da ortaya çıkabilir (Alani ve ark., 2018).

Sjögren sendromu tetkiki için hangi kuru göz hastalarının sevk edileceğine karar verecek kanıta dayalı standartlaştırılmış bir tarama aracı olmadığı için, kuru göz hastalarının SS tetkikleri için gereğinden az sevk edilmesi söz konusudur ve bu nedenle hastalığa ilişkin eksik teşhis devam etmektedir (Bunya ve ark., 2018).

2.4. Patofizyoloji

Sjögren sendromunun karakteristik lezyonu fokal lenfositik sialadenit ekzokrin bezlerin bir lezyonudur. Lenfositten zengin mononükleer hücre odakları, kan damarlarına ve boşaltım kanallarına bitişik ekzokrin glandüler dokulara sızar. Odaklar ağırlıklı olarak T lenfositlerinden oluşur. Ancak B lenfositleri, plazma hücreleri ve diğer hücre tipleride görülür. Daha şiddetli hastalıkta bu odaklar birleşebilir. Sızan mononükleer hücreler, antikorlar ve sitokinler gibi hümmoral faktörlerin veya her ikisinin, lakrimal bezler tarafından gözyaşı üretiminin azalmasına ve tükürük bezlerinin tükürük üretiminin azalmasına neden olan ekzokrin bez işlev bozukluğuna neden olduğu varsayılmaktadır. Ayrıca, baş ve boyun dışındaki ekzokrin bezleri de tutularak cilt, trakeobronşiyal ve vajinal kuruluk ile akciğer ve renal fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Nadiren, B lenfositlerinin malign transformasyonu non-Hodgkin lenfoma ile sonuçlanabilir. Bağışıklık kompleksleri ciltte, eklemlerde ve diğer organlarda birikerek sistemik bir vaskülitte neden olabilir (Goules ve ark., 2022).

2.5. Histopatoloji

Sjögren sendromlu hastalara yapılan tükürük bezi histolojik incelemelerinde patolojik olmayan asiner hücreler tespit edilmesi, sikka kompleksi semptomlarının yalnızca glandüler destrüksiyon ile meydana gelmediğini düşündürmektedir. Bunun yanında glandüler lenfositik infiltrasyon ile kserostomi her zaman birlikte değildir. Bütün bu sebepler göz önüne alındığında immünolojik olayların dışında başka mekanizmalarında PSS patogeneğinde aktif rol aldığı düşünülmüştür. Gland dokusundaki sinirsel innervasyon ve cinsiyet hormonlarının düzeyi bu dokudaki fonksiyonlara etki ettiği ve inflamasyonda artışa neden olduğu düşünülmektedir (Kontinen ve ark., 1992).

Ekzokrin bezleri etkileyen SS için histopatolojik olarak incelenmesinde glandüler atrofi ve duktal atrofinin birlikte görüldüğü yaygın lenfositik infiltrasyon mevcuttur. Bu infiltrasyon öncelikle kanalların etrafında yer alır ve periduktal odaklara sebep olmaktadır (Pijpe ve ark., 2007). Majör tükürük bezlerindeki duktal epitelde infiltrasyon yapan B hücreleri görülmesi ve ilişkili duktal epiteldeki hiperplazi tespit edilen lenfoepitelyal lezyonlara ait görünüm yaygındır (Van Ginkel ve ark., 2018).

2.6. Klinik

Sjögren sendromu geç belirti vererek başlayıp yavaş ilerleyen bir hastalık olup sıklıkla ilk belirtileri spesifik değildir. Organlarda ve çeşitli sistemik belirtilerle kendini göstermektedir (Kassan ve Moutsopoulos, 2004).

Klinik olarak ortaya çıkan bulgular ekzokrinopati ile birlikte akciğer, böbrek, karaciğer, deri ve sinir sisteminde etkileyen geniş bir aralıkta değişmektedir. Sjögren sendromu ile tükürük ve gözyaşı bezinin fonksiyonlarının azalması ile bağlantılı ağız kuruluğu, keratokonjonktivitis sikka ve parotis bezinde büyüme gibi semptomlar yaygın bir şekilde bulunmaktadır (Atzeni ve ark., 2008).

Yapılan bir araştırmada hastalığın belirgin bir tabloya ulaşması ortalama bir yıl kadar sürebilmektedir (Tzioufas ve Voulgarelis, 2007).

2.6.1. Glandüler tutulumlar

2.6.1.1. Oral tutulum

Sjögren sendromu ile takipli hastalarda tükürük bezinin etkilenmesiyle tükürük akışının hızı azalmakta ve hastaların ağız içinde ve çevre dokularında subjektif değerlendirmeye ve objektif olarak tespit edilen bulgular görülmektedir (Hamburger, 2004).

Sıklıkla tespit edilen subjektif bulgular arasında; sıvı alım miktarında artış, öksürük, seste çatallaşma, konuşmada güçlük, kuru gıdaların alımında çiğneme güçlüğü, ağız kuruluğundan dolayı uyku kalitesinde düşme, baharatlı gıdaların alımına bağlı hassasiyet, ağızda yanma hissi, ağızda kötü koku, çenede ağrı ve protez kullanmada güçlülüdür.

Objektif bulguları ağız mukozasındaki parşömene benzer görünüm, ağız tabanındaysa tükürük ile birlikte göllenmenin olmaması, kıvamı artmış tükürük, dudaklarda fissürler ve dil üzerindeki filiform papillalarda gelişen atrofi, kandida enfeksiyonunda belirgin artış, tükürük bezlerinde şişme, diş çürüğü görülme sıklığında artış olarak belirtmektedir (Sreebny ve Schwartz, 1997).

Sıklıkla boğaz temizleme, öksürükte artış, göğüste ağrı hissi ve panik atak benzeri semptomlara neden olabilen laringotrakeal reflü görülmesine sebep olur (Hamdan ve ark., 2019).

Oral kandidiyazis, SS'da sıklıkla görülebilen komplikasyonlarından ve hasta olanların üçte birinden daha fazlasında görüldüğü bilinmektedir. Bulgular arasında bazen boğazda yanma hissi oluşturan ağrı ve baharatlı veya asitli gıdalara duyarlılık vardır.

Oral kandidiyazisi olan SS hastalarında belirtiler genellikle sert damağı tutan, diffüz veya yamalı eritemi olan kronik atrofik kandidiyazis olarak görülür. Dil üzerinde, bukkal mukoza membranında, üst damak, dudaklar ve dudakların köşeleri tutulabilir ve dildeki papillalarda kayıp olabilir. Angüler keilit veya bukkal mukozadaki atrofik değişikliklerde SS'da sık görülebilen bulgulardır. Oral kandidiyazis sıklıkla antibiyotik tedavisi ve glukokortikoid kullanımı ile birlikte görülür (Hernandez ve Daniels, 1989).

2.6.1.2. Oküler tutulum ve kuru göz sendromu

Sjögren sendromu hastalarında kuru gözlerin bulguları arasında tahriş, gözde kum batma hissi, kaşıntı, yabancı cisim varmış gibi hissetme ve bulanık görme yer alır (Vivino ve ark., 2019).

Göz kuruluğu kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık gözlenmektedir. Yaşın ilerlemesiyle görülme oranında artış olmaktadır. Buna bağlı artış hormon düzeyi değişiklikleri belirgin olarak androjenik hormon düzeyleri ile ilişkilidir (Strickland ve ark., 1987).

Gözyaşının buharlaşmasında artış ile birlikte ortaya çıkan çıkan meibom bezinin disfonksiyonu çoğunlukla SS'li hastalarda tespit edilmektedir ve azalan gözyaşı üretimiyle birlikte oluşan kuru gözlerin hastalığın patogenezinde etki ettiği düşünülmektedir. Bu, oftalmolojik muayenede hızlı bir gözyaşı akış hızı testi ile kanıtlanmaktadır. (Shimazaki ve ark., 1998)

2.6.2. Ekstraglandüler tutulum

Sjögren sendromunda ekzokrin bezlerin tutulmasının yanı sıra deri, karaciğer, renal tutulum, akciğerlerde lezyonlar ve kalp patolojileri gibi birçok sayıda ekstra glandüler organ ve sistemin tutulumuna da rastlanmaktadır.

Bu ekzokrin glandların tutulumu ile kıyaslandığında daha nadir gözlenmektedir. Primer SS ile takipli hastaların yaklaşık olarak %67'sinde tespit edilen ve en yaygın cilt semptomları kuruluk ile birlikte kaşıntı hissidir. En çok önem arz eden cilt bulgusu ise PSS'li hastalarda görülen %30 a varan oranda tespit edilebilen kutanöz vaskülitlerdir. Sıklıkla palpable purpura şeklinde prezente olur. Sjögren sendromundaki morbidite ve mortalite oranları üzerinde ciddi etkileri mevcuttur. Eritema nodosum, liken planus, granuloma annulare, vitiligo, livedo retikularis SS ile takip edilen hastalarda görülen diğer önemli cilt lezyonlarıdır (Kittridge ve ark., 2011).

Sjögren sendromunda %50 ile %75'e varan oranlarda artralji, %10 ile %30 oranlarında artrit görülebilmektedir. Sjögren sendromunda tespit edilen artropati sıklıkla simetrik olmakla birlikte poliartiküler şeklindedir. Genellikle proksimal interfalangeal eklemlerde ve metakarpofalangeal, el bilek, diz eklemleri tutulumları görülmektedir. Erozyon ve deformite beklenmez. İyileşmesi genelde kısa sürmekle birlikte tekrarlama eğilimindedir (Vivino ve ark., 2019).

Primer SS'da %10'dan fazla oranda tiroid patolojisi eşlik edebilir. Primer SS için sıklıkla rastlanan tiroid bulgusu otoimmün tiroidit olarak bildirilmesine karşın Tunç ve arkadaşları tarafından 2004 yılında bildirilen bir çalışmada PSS ile birlikte görülen otoimmün tiroidit patolojileri arasında bağlantı bulunamamıştır (Tunc ve ark., 2004).

Harkirat ve arkadaşları tarafından yapılmış çalışmada ise Sjogren sendromlu hastaların, özellikle otoimmün tiroidit olmak üzere tiroid bozuklukları geliştirme açısından önemli bir risk altında olduğunu kanıtlamıştır (Kaur ve ark., 2022).

Sjögren sendromunda saptanan akciğer patolojileri başlıca interstisyel alan olmak üzere küçük, orta ve büyük solunum yollarındaki lenfositik infiltrasyon ile oluştuğu gözlenmiştir. Lenfositik interstisyel alandaki pnömoni (LIP), nonspesifik interstisyel alandaki pnömoni (NSIP), olağan interstisyel pnömoni veya kriptojenik organize

pnömoni olarak karşımıza çıkar ve interstisyel alanda tutulum görülür. İnterstisyel tutulumlar içinde en sık rastlanan tutulum paterni NSIP olarak görülürken lenfoplazmositik infiltrasyonlar ile ilerleyen LIP şeklindeki formu PSS ile daha sık gözlenmektedir. Bu hastalar sıklıkla asemptomatiktir, fakat kuru öksürük veya eforla artan nefes darlığı gibi bulgular ile birlikte başvurabilir. Fizik muayenelerinde bilateral akciğer bazallerinde ince ral duyulabilir. Akciğer grafisi sıklıkla normal olarak görülmekle beraber %10-20 oranlarında akciğer bazallerde nodüler alanlar ve ince retiküler paternler görülebilmektedir. Sjögren sendromu ile takipli hastalarda yüksek çözünürlükle çekilen bilgisayarlı akciğer tomografisi (HRCT) akciğer grafilerine göre daha fazla sensitiftir ve HRCT ile yapılan görüntülemelerde bronşiyal kalınlaşmalardan bal peteği şeklinde görünümüne kadar farklılık gösteren bulgular saptanabilir. Solunum fonksiyon testi (SFT) çoğunlukla düşük difüzyon kapasiteli restriktif paterni gösterir. Asemptomatik hastalarda normal olmayan SFT ve HRCT değerleri görülebilir (Stojan ve ark., 2013).

Bulantı hissi, kusma, disfaji ile birlikte dispepsi, epigastrik bölgede ağrı SS'nun sıklıkla gözlenen gastrointestinal şikayetleridir. Tükürük bezi salgısı ile gastrik asit tamponlanır ve yiyecekleri kayganlaştırarak yutma fonksiyonunu kolaylaştırma özelliğine sahiptir. Tükürük salgısındaki azalmaya bağlı olarak reflü ve disfaji SS'de meydana gelir. Özefagus motilitesinde ve faringeal fonksiyondaki bozukluklar sonucunda disfaji meydana gelebilir. Epigastrik ağrı ile dispepsi sonucunda otonomik disfonksiyon nedeniyle gelişen uzamış gastrik boşalma görülmektedir. Kronikleşen atrofik gastrit SS ile takip edilen hastalarda sağlıklı popülasyona oranla daha yüksektir (Palma ve ark., 1994).

Hastaların takibinde çölyak hastalığı oranı genel popülasyona ile kıyaslandığında SS'li hastalarda daha yaygın bulunmuştur (Szodoray ve ark., 2004).

Sjögren sendromu ile takipli hastalarda karaciğer hastalığının rastlanma olasılığı daha sık olmakla beraber hastaların ortalama %40'ında karaciğer enzim değerlerinde anormallik saptanmıştır.

Sıklıkla SS'de görülen hepatik patolojiler ilaç kullanımıyla gelişen toksik hepatit, primer biliyer kolanjit, otoimmüniteye bağlı gelişen hepatit, priemer sklerozan

kolanjit, alkol kullanımına bağı olmayan karaciğer yağlanması ve idiyopatik portal hipertansiyondur.

Primer biliyer kolanjit ile SS'nin duktuslar çevresinde kronik inflamasyon ve fibroze sebep olarak benzer bir immün reaksiyon ile meydana geldiği düşünülmektedir. Sjögren sendromu ile takipli hastalarda kan biyokimyasında anti mitokondriyal antikor (AMA) ile anti düz kas antikor (ASMA) pozitif görülebilir.

Yüksek titrelerde tespit edilen ASMA düzeyleri birliktelik eden otoimmün hepatit düşündürmelidir.

Hepatit C enfeksiyonunda sialadenit, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) testlerinde bozukluk, kompleman düzeylerinde düşüklük ile tip 2 mikst kriyoglobulinemi sendromunun eşlik ettiği SS benzeri bir tablo oluşturabilir. Bu sendromda genellikle anti Ro ve anti LA antikor değerleri negatif, HCV bağlantılı polimeraz chain reaksiyonu pozitif bulunur (Ramos-Casals ve ark., 2017).

Ekzokrin bir bez olmasına karşın SS'de pankreasta tutulum nadirdir ve sıklıkla otoimmün pankreatit olarak görülür (Afzelius ve ark., 2010).

Sjögren sendromunda daha fazla tespit edilen böbrek patolojisi intertisyel nefrittir. Tübüllerde invazyon yapan lenfositlerin tübülerde hasara neden olması sonucuyla oluşmaktadır. Kreatinde yükselme, renal bölgede yan ağrısı ve fankoni sendromunda içeren tübüler disfonksiyon izlenir. Sjögren sendromunda potasyum düşüklüğünün eşlik ettiği hiperkloremi ile renal tübüler asidoza rastlanma sıklığıda artmıştır. İmmün komplekslerin birikimi nedeniyle ilişkili glomerüler tutulumlara nadirde olsa rastlanmaktadır. Fokal mezengioproliferatif ve membranoproliferatif glomerülonefrit ile membranöz nefropatilerde SS'da rastlanan glomerüler patolojiler olmaktadır (Vivino ve ark., 2019).

2.7. Sjögren Sendromu ve Otonomik Disfonksiyon

Sinir sistemi tarafından vücudumuzdaki iç organları denetimini sağlayan mekanizmaya otonom sinir sistemi (OSS) denilmektedir (Ter Horst, 1999) .

Otonom sinir sistemi karmaşık nöral ilişkilerle kardiyovasküler, vücut ısısının düzenlenmesi, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, ekzokrin bezlerin işlevi ve pupiller fonksiyonlarda görev almaktadır (Bixler ve ark., 1998; Ter Horst, 1999).

Antikorlara bağımlı otonomik disfonksiyon ile kriyoglobulinemi ve küçük damar vaskülitleri gibi sebeplerle bağlantılı olarak santral ve periferik sinir sisteminin tutulum semptomlarında SS de görülmektedir. Bu semptomlarla ilişkili periferik nöropati, SS de sıklıkla rastlanan nörolojik tutulum olmaktadır. Otonom nöropatiler, ataksi, mononöritis multipleks, kraniyal nöropati sıklıkla tespit edilen periferik tutulumlardır. Santral sinir sisteminin tutulumuyla beyin ve medulla spinalis de olmak üzere sıklıkla beyaz cevherde görülür.

Konsantrasyon sağlamada yaşanan bozukluklardan demansa kadar varan değişik tiplerde görülebilir (Gwathmey ve Satkowiak, 2021).

Depresyon SS hastalarında sıklıkla görülen psikiyatrik patolojidir. Kronik hastalıkta yaşanan stres nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir (Cui ve ark., 2018).

Primer SS ile takipli hastaların %33.8 inde anksiyete görülmüş olup, %36.9' unda ise depresyon durumu saptanmıştır. Eğitim düzeyi, meslek, hastalık aktivite düzeyi ile anksiyete ve depresyon durumu arasında bağlantı olduğu görülmüştür. Takipteki hastaların ağız hijyeni ve yutma fonksiyonlarındaki bozukluğun anksiyete ile ilişkili olduğu görülmüştür, bunun yanı sıra yorgunluk ve depresyon durumu arasında ilişki olduğu görülmüştür (Cui, Xia, ve ark., 2018).

Fibromiyalji ve SS, yorgunluk ve stres gibi ortak semptomatik özellikleri paylaşır (Van Ginkel ve ark., 2018).

Hem fibromiyalji hem de SS, değişen serum sitokin seviyeleri ile ilişkilidir ve uykusuzluk gibi ortak risk faktörleri her iki hastalıkta mevcuttur (Kok ve ark., 2016).

2.8. Sjögren Sendromu Laboratuvar

Sjögren sendromunda sıklıkla normokrom normositer özellikte kronik hastalık anemisi, hafif düşük düzeyde lökopeni ile birlikte trombositopenide gözlenebilir. Hipergamaglobulinemi SS ile takipli kişilerde %36-62 oranlarında görülebilir.

Poliklonal hipergamaglobulinemi sıklıkla olsada monoklonal hipergamaglobulinemi de görülebilir. Sjögren sendromunda hipergamaglobulinemi gibi sıklıkla görülmesede hipogamaglobulinemi de olabilmektedir (Baimpa ve ark., 2009).

Primer SS'de sıklıkla anti Ro/SSA ve anti La/SSB antikorlarında pozitiflik görülür. Anti Ro ortak epitoplari nedeniyle anti La ile beraberlik göstermektedir, nadiren tek başına pozitif olarak saptanabilir. Bu antikorlar çalışmalarda primer SS'de %60-80 oranlarında pozitif olarak görülmesine rağmen primer SS için spesifik kabul edilmezler. Anti Ro/SSA antikorumun alt tipi olan Anti Ro52 genellikle primer SS de pozitif saptanır (Stefanski ve ark., 2017).

Antinükleer antikor (ANA) ve romatoid faktör (RF) primer SS'li hastalarda çok sık saptanan otoantikorlar olmalarına rağmen SS için spesifik olmadıkları için tanı için ve sınıflandırma kriterlerinde yer almazlar (Vivino, 2019).

Antikorların SS kliniğinde ve immünolojik özelliklerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Antinükleer antikor pozitif saptanan SS'li hastalarda ANA negatif saptanan hastalara göre; Raynaud sendromu ve artralji görülme sıklığı artmıştır ve RF, anti-Ro ve anti-La antikorlarının pozitif saptanma sıklığı artmıştır. Romatoid faktör pozitif saptanan hasta popülasyonunda kriyoglobulinemi ve vaskülit görülme sıklığı daha fazladır. Bununla beraber anti-Ro ve anti-La pozitif saptanan hastalarda semptomlar daha erken yaşlarda başlamaktadır. Bu hastaların parotis sintigrafisinde ve tükürük bezinden alınan biyopsilerinde gözle görülür bulgu tespit edilme oranları, periferik nöropati ile trombositopeni sıklığı ve RF pozitifliği antikor negatif saptanan hastalardan daha yüksek bulunmuştur (Ramos-Casals ve ark., 2008).

2.9. Sjögren Sendromu Tanı

Sjögren sendromu tanısında tükürük bezi ve lakrimal bez tutulumunun değerlendirilmesi amacıyla laboratuvar testleri kullanılmaktadır. Bunlarla birlikte SS teşhisinde hiçbir test yeteri kadar sensitif ve spesifik değildir. Sjögren sendromunda tanı süreci semptomlar, serolojik anormallikler, patolojik bulgular ile birlikte klinik olarak değerlendirilmelidir (Roberts ve ark., 2008).

Teşhis konulmadan önce kuru göz ile kuru ağıza neden olan sebepler ayırt edilmelidir. Baş ve boyuna radyasyon alma öyküsü, sarkoidoz, amiloidoz, kontrol altına alınmamış diabetes mellitus, lenf nodu hastalıkları, graft versus host sendromu, IgG4 ile ilişkili hastalık, antikolinerjik ilaç kullanımı gibi kuru göz ve kuru ağız yapabilen sebeplerdir (Cornec ve ark., 2015).

American College of Rheumatology (ACR) ile birlikte European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından yayınlanan SS için sınıflandırma kriterleri geliştirilmeden önce 2002 yılında yayınlanan The American-European Consensus Group (AECG) tarafından belirtilen kriterler ile 2012 ACR tarafından sınıflandırma için belirtilen kriterler kullanılmaktaydı. 2016 yılında yayınlanan American College of Rheumatology (ACR) ile birlikte European League Against Rheumatism (EULAR), ortak konsensus belirlenmiş ve SS tanısı amacıyla kullanılması için yeni bir sınıflandırma onay almıştır (Shiboski ve ark., 2017).

ACR/EULAR Sjögren Sınıflandırma Kriterleri-2016

- Fokal lenfositik sialoadenit için minör tükürük bezi biyopsisinde, fokus skoru $\geq 1/4 \text{ mm}^2$ (3 puan)
- Pozitif anti-SSA/Ro ve/veya antiSSB/La olması durumunda (3 puan)
- Oküler boyanma skorunun >5 (1 puan)
- Schirmer Testinde $<5 \text{ mm}/5 \text{ dakika}$ (1 puan)
- Tükürük akışı uyarılmamış şekliyle $<0.1 \text{ ml/dakika}$ olması (1 puan)

Tüm bu kriterlere göre tanı için skor ≥ 4 olmalı

ACR/EULAR Sjögren Sınıflandırma Kriterleri-2016 ya göre sjögren sendromu teşhisi koyarken hariç tutma kriterleri:

- Baş ve boyun bölgesine radyoterapi almış olmak
- Hepatit C enfeksiyonu
- AIDS
- Sarkoidoz
- Amiloidoz

- Graft versus host hastalığı
- İmmünglobülin G4 ile ilişkili hastalık (Jonsson ve ark., 2018)

2.10. Sjögren Sendromunda Tedavi

Başlangıç tedavisinde lokal etkili tedaviler ile organ tutulumu varsa steroidler, hidroksiklorokin ve sistemik etkili immunsupresif ilaçlardan oluşmaktadır. Öncelik; glandüler ve ekstraplandüler semptomların ve bulguların kontrol altına alınması, sistemik tutulum, organ hasarları ve fonksiyon kayıplarının engellenmesi, morbidite ve mortalite düzeyinin düşürülmesidir (Vitali ve ark., 2002).

Sikka ile ilgili semptomların giderilmesi SS tedavisinde öncelikle başlanmalıdır (Haacke ve ark., 2017).

Sevimelin kullanan hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında semptomlarda, göz yaşında ve genel iyilik hali durumunda istatistiksel olarak önemli düzeltilmeler tespit edilmiştir (Ono ve ark., 2004).

Kserostomi tedavisinde birçok zorluk mevcuttur. Tükürük salgılanmasının azalmasına neden olan ürünlerin tüketimi, sigara içilmesi ve antikolinerjik etkili ilaçların kullanılmasından kaçınılması gereklidir (Delalande ve ark., 2004).

Kuru göz için tedavide suni gözyaşları kullanılmaktadır. Farklı akışkanlık özelliğine sahip piyasada mevcut birçok suni gözyaşı vardır. Bikarbonat tamponu olan elektrolitler içermekte olan sıvılar gözyaşının elektrolit miktarı içeriğini taklit edebilmektedir ve bunlarla daha iyi sonuçlar alınmaktadır (Delalande ve ark., 2004).

Tükürük miktarının azlığı eğer ağır düzeylerde ise günlük dört kez oral olarak alınabilen kolinerjik olan pilokarpin hidroklorid sekresyonunda artmaya yardımcı olabilir. Kardiyovasküler hastalığa sahip bireylerde kolinerjik ilaç kullanımında dikkatli olunması gerekir (The Journal of Rheumatology: Supplement, 2000).

Hidroksiklorokin (HCQ) SS tedavisinde kullanılan, etkinlik düzeyi iyi bilinen ve yan etki görülme olasılığı en az ilaçtır. Oral olarak alımında % 75 kadarı emilir ve dokulara bağlanmasından sonra yarı ömrü 40 gün civarına kadar uzayabilir. Bedende melanin pigmenti içeren deri ve retina pigment epiteli gibi özellikli yerlerde özellikle birikme

eğilimindedir. Etki mekanizmasında, antijen sunan hücrelerin antijen sunmalarını engellemek ve T hücrelerinin aktive olmalarını engellemek şeklindedir (Kruszka ve O'Brian, 2009).

Hidroksiklorokin günde 6-8 mg/kg şeklinde uygun miktarda alındığında, SS takibinde görülmekte olan kas ağrısı, artralji ve lenfadenopatide gerileme sağlamaktadır (Fox ve ark., 1996).

Sjögren sendromunda vaskülitik olmayan cilt lezyonlarında, glandüler ağrıya sebep olan tükürük bezi büyümesinde HCQ kullanılabilir. Günlük maksimum 400 mg dozunda tek ya da ikiye ayrılmış şekilde verilebilir (Ramos-Casals ve ark., 2020).

Nonsteroid antienflamatuar ilaçlarda dirençli SS hastalarında düşük doz metotreksat ile birlikte alındığında eklem ağrısı ve kas ağrısının kontrolünde faydalı olabilmektedir (Skopouli ve ark., 1996).

Sistemik kortikosteroidlerden günde 0,5-1 mg/kg prednizon ile siklofosfamid gibi immünsüpresif etkili ilaçlar vaskülitlerde, diffüz interstisyel pnömonide ve periferik nöropatideki gibi önemli ekstraplandüler tutulumlar varlığında kullanılmaktadır (Delalande ve ark., 2004).

B hücre modülatörü olan belimumab şiddetli seyreden ve refrakter hastalığı olan SS ile takipli hastalarda kullanılabilir (Stefanski ve ark., 2017).

2.11. Sekonder Sjögren Sendromu

Sekonder sjögren sendromu (SSS), RA, SLE, skleroderma ve diğer otoimmün patogeneze olan hastalıklarla birlikte ise sekonder formdan bahsedilmektedir (Soto-Rojas ve Kraus, 2002).

Sekonder SS'li hastaların yalnızca üçte birinde vasküler tutulum, pulmoner fibrozis, renal yetmezlik ve nörolojik bulgular gibi ekstraplandüler tutulum ile ilişkili patolojiler görülür (Bijlsma ve Meijlink, 1997).

Romatoid artrit ile bağlantılı sekonder SS'li hastalarda parotis bezi veya majör tükürük bezlerinde görülen şişlikler, lenfadenopatiler ve böbrek tutulumları daha nadir

görülürler. Sistemik lupus eritematozus ile bağlantılı sekonder SS'li hastalarda eklem ağrısı, nöropati ve glomerulonefrit sıklığı daha fazladır (Klippel ve Dieppe, 1998).

Yüksek RA hastalık aktivitesinin azalmış tükürük üretiminin bir göstergesi olduğu görülmüştür (Uhlir ve ark., 1999).

Sekonder Sjögren Sendromu ile takipli hastaların PSS ile takipli hastalardan daha yaşlı olduğunu bulunmuştur ve SSS hastaları, yalnızca RA veya PSS ile takipli hastalardan daha uzun hastalık süresine sahiptir. Artrit SSS ile takipli hastalarda PSS ile takipli hastalara göre daha şiddetli görülmektedir (He ve ark., 2013).

2.12. Compass 31 Testi

Otonom çalışan sinir sisteminden kaynaklanan patolojilerin tespit edilmesinde birçok invaziv ve noninvaziv testler uygulanmaktadır. Günlük pratikte uygulanması daha kolay, güvenilir bir metod keşfetmek her zaman klinik araştırmaların amacı olmuştur. Bu nedenle, otonom sinir sistemindeki sorunların tespit edilmesinde kullanılması amacıyla, invaziv girişimlere gerek kalmadan, hastaların kendilerinden öğrenilen bulguların değerlendirmede kullanıldığı birçok skarlama yöntemleri üretilmiştir. Otonomik semptom profili (ASP) skarlama testi; iyi tasarlanmış sorular kullanılarak, otonomik disfonksiyona sahip olan hastaların otonom fonksiyonel kapasitesinin ve semptomlarının dağılım ve ciddiyet değerini ölçebilmek amacıyla üretilmiş skarlama testidir. 11 farklı alanda otonomik fonksiyonlarla ilgili 169 tane soru içeren bu test, invaziv yapılan testler ile kıyaslandığında hasta için daha güvenilir ve konforlu olmasının yanında sorulan soru sayısının fazla olması ve açık uçlu sorular bulundurması nedeniyle kullanılması pek çok soruna sebebiyet vermiştir (Suarez ve ark., 1999).

Karma otonomik semptom skoru, ASP skarla sisteminden üretilmiş olan ve yine 11 otonomik fonksiyon alanında, 84 tane soru seçilerek uygulanan, otonom sinir sisteminin sorgulamasını yapmakta olan farklı bir skarlama testidir (Suarez ve ark., 1999).

Yeni geliştirilen bu skarlama testi ile ASP ye kıyasla daha rahat uygulanabilme ile beraber içinde bulunan açık uçlu soru sayısının azlığı, skor algoritmasındaki

kompleksliği, sorulan soruların anlaşılabilirliğinin yetersizliği nedeniyle klinik uygulamada işleri yeterli düzeyde kolaylaştırmayı başaramamıştır.

Otonomik semptom profili ve COMPASS skorlarının kullanılmasındaki zorluk nedeniyle daha rahat kullanılabilir bir skarlama testi ortaya koymak amacıyla COMPASS-31 skarlama testi meydana getirildi. COMPASS-31 otonomik semptomların ve fonksiyonların bireyin kendisi tarafından değerdendirildiği, daha geniş alanda uygulanabilen, güncel, klinikte uygulanabilmesi daha kolay ve bilimsel olarak test edilmiş yaklaşımlara içeren skarlama testidir. Ortostatik intolerans, gastrointestinal, vazomotor, sekretomotor, mesane fonksiyonu ve pupillomotor görme alanlarını içeren 6 tane otonomik alanın değerdendirildiği, çoktan seçmeli işaretlenen 31 tane soru içermektedir. Her fonksiyon için yapılan çalışmalarla değerdendirilmiş, ağırlık faktörü kullanılarak çarpılması neticesinde 0-100 puan aralığında bir skor elde edilmektedir. Skorun yüksek olması otonom disfonksiyon olmasını ve ciddiyet değerdinin yüksek olduğunu gösterir (Sletten ve ark., 2012).

COMPASS-31 skarlama testi kullanılarak birçok araştırmada SS, multiple skleroz, diyabetik hastalarda görülen nöropati, fibromiyalji, polinöropati, küçük sinir tutulumlu ve parkinson hastalığı gibi otonom disfonksiyonun meydana geldiği bütün hastalıklarda, otonom disfonksiyon düzeyinin tespit edilmesinde güvenle tercih edilmektedir (Sander ve ark., 2017).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınarak yapılan (karar no: E71522473-050.01.04-145935-174 sayılı tarih: 30.06.2022) bu çalışmada retrospektif olarak değerlendirilip Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji bölümü polikliniğine başvuran kişiler ile yapıldı.

Retrospektif değerlendirilen çalışmamızda kişilerden bilgilendirilmiş onam formu alınmadı.

3.1. Hasta Grubu

Çalışmamıza 82 primer sjögren hastası ve 41 sekonder sjögren hastası katılmış olup çalışmaya dahil edilen hastaların toplam sayısı 123 kişidir.

3.1.1. Dahil edilme kriterleri

- 18 Yaş üstü olmak
- ACR/EULAR Sjögren Sınıflandırma Kriterleri-2016 ile 4 ve üzeri puan almak

3.1.2. Hariç tutma kriterleri

- Baş ve boyun bölgelerine radyasyon öyküsü
- Kronik hepatit C enfeksiyonu
- İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonları
- Sarkoidoz
- Graft-versus-host hastalığı
- Amiloidoz
- İmmunoglobulin G4 ile bağlantılı hastalık

3.2. Çalışma Yöntemi

Takip edilen hastaların yaş, cinsiyet, menopoz durumu, ilaç kullanımı ve kronik hastalıkların mevcudiyeti (Diabetes mellitus, hiperlipidemi, hipotiroidi, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon) kayıt edildi. Ayrıca takipteki hastaların eğitim durumu, evli

bekar olma gibi demografik özellikleri, eşlik eden başka kronik hastalıkları, ilk başlangıç şikayetleri, hastalıklarına ait glandüler ve ekstraglandüler semptomları, klinik olarak değerlendirilen kuruluk yakınmaları, yakın zamanda alınmış tam kan sayımı, biyokimyası, mikrobiyolojik ve serolojik tetkikleri, kresoftalmiği değerlendirmek amacıyla hastalardan daha önce istenen Schirmer testi ve BUT testi incelendi. Hastane sisteminden elde edilerek hemoglobin, üre, ürik asit, kreatinin, lökosit sayısının değeri, lenfosit ve lenfosit düzeyi, nötrofil, hematokrit, trombosit, sedimantasyon, C Reaktif Protein, C3 ile C4, Romatoid Faktör düzeyi, ANA titresi, SS-A ve SS-B antikoru düzeyleri elde edildi.

Otonom disfonksiyonu değerlendirmek için yapılan araştırmalarda sıklıkla kullanılmakta olan otonom disfonksiyonu sorgulayarak değerlendirme testi COMPASS-31 anketi 31 tane birden fazla seçenektan seçmeli sorular sorularak, birebir hastaların soruları anladığından emin olarak elde edilen cevaplarla dolduruldu. Soruların anlaşılması ve uygulanabilmesi amacıyla yeterli miktarda süre verildi. Test sorularının skorlanması, test için yapılan doğrulama çalışmalarında anlatıldığı şekliyle değerlendirildi (Sletten ve ark., 2012).

Her bir hastanın otonom disfonksiyonu için derecesini gösteren, 0-100 arası puanlanarak skora yapıldı.

- Hastalara ortostatik intolerans ile ilgili 4 soru soruldu ve yüzdelik dilimde 40 puanlık bir etkisi mevcuttu.
- Vasomotor fonksiyonların değerlendirilmesi ile ilgili 3 soru soruldu ve yüzdelik dilimde 5 puanlık bir etkisi mevcuttu.
- Secretomotor fonksiyonların değerlendirilmesi ile ilgili 4 soru soruldu ve yüzdelik dilimde 15 puanlık bir etkisi mevcuttu.
- Gastrointestinal sistemin değerlendirilebilmesi ile ilgili 12 soru soruldu ve yüzdelik dilimde 25 puanlık bir etkisi mevcuttu.
- Ürogenital sistemin değerlendirilebilmesi ile ilgili 3 soru soruldu ve yüzdelik dilimde 10 puanlık bir etkisi mevcuttu.
- Pupillomotor fonksiyonların değerlendirilmesi ile ilgili 5 soru soruldu ve yüzdelik dilimde 5 puanlık bir etkisi mevcuttu

Toplam 31 adet çoktan seçmeli soru soruldu ve en yüksek puan 100 en düşük puan ise 0 kabul edildi.

3.3. İstatiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerin de ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov smirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanamadığı zaman fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Sjögren sendromu ile takipli hastalarda otonom disfonksiyonun değerlendirilmesi amacıyla yaptığımız çalışmaya Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Bölümü polikliniğine başvuran 82 PSS ve 41 SSS ile takipli hasta alınmıştır.

Retrospektif tipteki bu araştırmanın sonuçları aşağıda sunulmuştur.

Hastaların ortalama yaşı 54, vücut kitle indeksi (BMI) ortalama 28 olarak bulunmuştur.

Çalışmaya katılan hastaların 43 tanesi menopoz dönemini geçirmiş 24 tanesi halen adet görmekteydi. 39 hastanın aile geçmişinde romatolojik hastalık öyküsü bulunmaktaydı. 67 hastada aile romatolojik hastalık öyküsü bulunmamaktaydı. 17 hasta aile geçmişi hakkında bilgi sahibi değildi. 59 hasta HCQ ilacı kullanmaktaydı (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Hastalara ait demografik, klinik ve serolojik veriler

Kısaltmalar: BMI: Vücut kitle indeksi RF: romatoid faktör ANA: anti nükleer antikor SS-A: Anti SS-A antikor SS-B: Anti SS-B antikor

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş		23,0 - 78,0	54,0	54,3 ± 11,1
BMI		17,3 - 45,2	28,2	29,2 ± 6,2
Menapoz	(-)		24	35,8%
	(+)		43	64,2%
	Bilgi Yok		15	
Ailede Romatolojik Hastalık	(-)		67	63,2%
	(+)		39	36,8%
	Bilgi Yok		17	
Miyalji	(-)		20	19,2%
	(+)		84	80,8%
	Bilgi Yok		19	
Artralji	(-)		17	16,5%
	(+)		86	83,5%
	Bilgi Yok		20	
Hidroksiklorokin Kullanımı	(-)		63	51,6%
	(+)		59	48,4%
	Bilgi Yok		1	
RF		6,0 - 4770,0	11,5	159,7 ± 592,5
RF Puanı	0		55	48,2%
	I		19	16,7%
	II		40	35,1%
	Bilgi Yok		9	

Tablo 4.1. (Devam) Hastalara ait demografik, klinik ve serolojik veriler

Kısaltmalar: BMI: Vücut kitle indeksi RF: romatoid faktör ANA: anti nükleer antikor SS-A: Anti SS-A antikor SS-B: Anti SS-B antikor

ANA	(-)	43	40,2%
	(+)	64	59,8%
	Bilgi Yok	16	
SS A	(-)	54	65,9%
	(+)	28	34,1%
	Bilgi Yok	41	
SS B	(-)	69	84,1%
	(+)	13	15,9%
	Bilgi Yok	41	

Sjögren Sendromu ile takipli 123 hastanın COMPASS skoru ortalaması 23,9 olarak bulundu. Primer Sjögren ile takipli hastaların 42 tanesinde COMPASS skoru 25 in üzerindeydi. Sekonder Sjögren ile takipli hastaların 18 tanesinde COMPASS skoru 25 in üzerindeydi. (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Hastaların compass 31 skorları

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Compass-31 Skoru			
TOPLAM	2,1 - 74,8	23,9	27,4 ± 16,9
Ortostatik İntolerans	0,0 - 40,0	0,0	8,4 ± 11,9
Vazomotor	0,0 - 5,0	0,0	1,1 ± 1,7
Secretomotor	0,0 - 15,0	6,4	7,2 ± 3,6
Gastrointestinal	0,0 - 17,0	4,5	5,2 ± 4,4
Mesane	0,0 - 10,0	1,1	2,7 ± 3,2
Pupillomotor	0,0 - 5,0	2,7	2,8 ± 1,7
Primer Sjogren	Compass < 25		40 48,8%
	Compass > 25		42 51,2%
Sekonder Sjogren	Compass < 25		23 56,1%
	Compass > 25		18 43,9%

Sjögren sendromu ile takipli 123 hastanın ortalama hastalık süresi 5,5 yıl olarak bulundu. Lökosit, lenfosit, nötrofil, hemoglobin, platelet, kreatin, ast, alt, sedim, c reaktif protein, ürik asit, ferritin, b12 vitamini, folik asit, d vitamini, c3, c4, tsh düzeylerinde patolojik durum saptanmadı. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Hastaların laboratuvar değerleri ve hastalık süresi

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss
WBC	2,9 - 12,0	6,4	6,8 ± 2,0
LYM	0,7 - 4,0	1,9	2,0 ± 0,7
NEU	1,7 - 9,8	3,9	4,1 ± 1,5
HMG	10,2 - 23,0	12,7	12,8 ± 1,5
PLT	136,0 - 441,0	271,0	268,4 ± 59,0
Kreatin	0,4 - 5,2	0,7	0,7 ± 0,4
AST	3,0 - 58,0	18,0	19,0 ± 6,6
ALT	4,0 - 69,0	15,0	16,6 ± 7,8
Sedim	3,0 - 84,0	23,0	27,9 ± 18,3
CRP	0,5 - 61,3	3,0	6,9 ± 7,4
Ürik Asit	2,0 - 8,9	4,2	4,5 ± 1,3
Ferritin	2,8 - 795,0	21,4	40,8 ± 80,7
B12	114,0 - 2000,0	335,5	450,3 ± 344,2
Folik Asit	2,5 - 24,0	7,2	7,9 ± 3,6
D vitamini	5,4 - 113,7	17,6	20,0 ± 13,7
C3	0,0 - 2,0	1,2	1,2 ± 0,3
C4	0,0 - 0,5	0,3	0,2 ± 0,1
TSH	0,1 - 18,7	1,7	2,2 ± 2,1
Hastalık Süresi	0,0 - 40,0	5,5	7,7 ± 7,9

Wbc: White blood cell Lym: Lenfosit Neu: Nötrofil Hmg: hemoglobin Plt: platelet
Ast: Aspartat transaminaz Alt: Alanin transaminaz Crp: C reaktif protein C3:
Kompleman 3 C4:Kompleman 4 Tsh: Tiroid stimulan hormon

Primer sjogren ve SS grupları arasında hastaların yaş, ailede romatolojik hastalık oranı, miyalji, artralji görülme oranı, ANA, SS-A, SS-B oranı ve HCQ kullanım oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.4)

Sekonder sjogren grubunda RF değeri PSS grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşüktü.

Sekonder sjogren grubunda RF puanı 2 olanlar PSS grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 4.4)

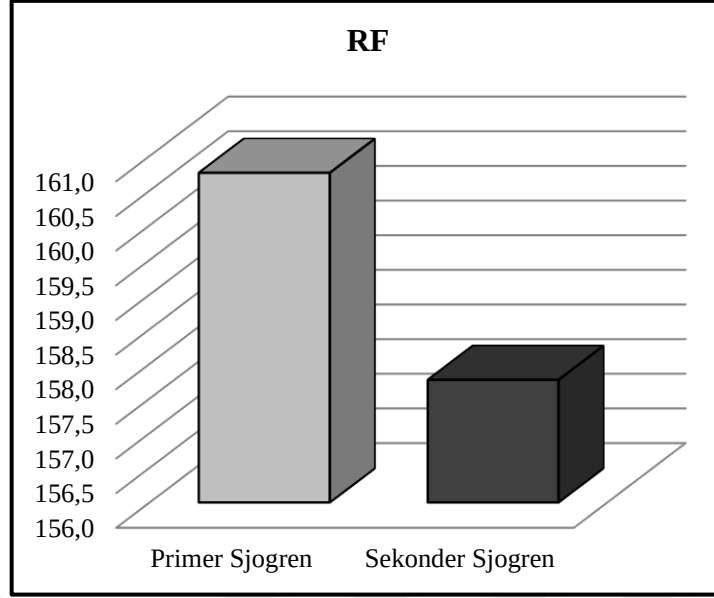
Tablo 4.4. Hasta gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

		Primer Sjogren			Sekonder Sjogren			P	
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan		
Yaş		53,0	± 11,0	53,0	56,8	± 10,8	57,0	0,074	^t
Ailede Romatolojik Hastalık	(-)	51	62,2%		16	66,7%		0,690	^{X²}
	(+)	31	37,8%		8	33,3%			
Miyalji	(-)	17	21,0%		3	13,0%		0,394	^{X²}
	(+)	64	79,0%		20	87,0%			
Artralji	(-)	16	20,0%		1	4,3%		0,075	^{X²}
	(+)	64	80,0%		22	95,7%			
Hidroksiklorokin Kullanımı	(-)	38	46,3%		25	62,5%		0,094	^{X²}
	(+)	44	53,7%		15	37,5%			
RF		160,8	± 669,8	10,0	157,8	± 428,9	26,4	0,007	^m
RF Puanı	0	45	61,6%		10	24,4%		0,001	^{X²}
	I	8	11,0%		11	26,8%			
	II	20	27,4%		20	48,8%			
ANA	(-)	30	37,5%		13	48,1%		0,329	^{X²}
	(+)	50	62,5%		14	51,9%			
SS A	(-)	46	63,0%		8	88,9%		0,122	^{X²}
	(+)	27	37,0%		1	11,1%			
SS B	(-)	60	82,2%		9	100,0%		0,342	^{X²}
	(+)	13	17,8%		0	0,0%			

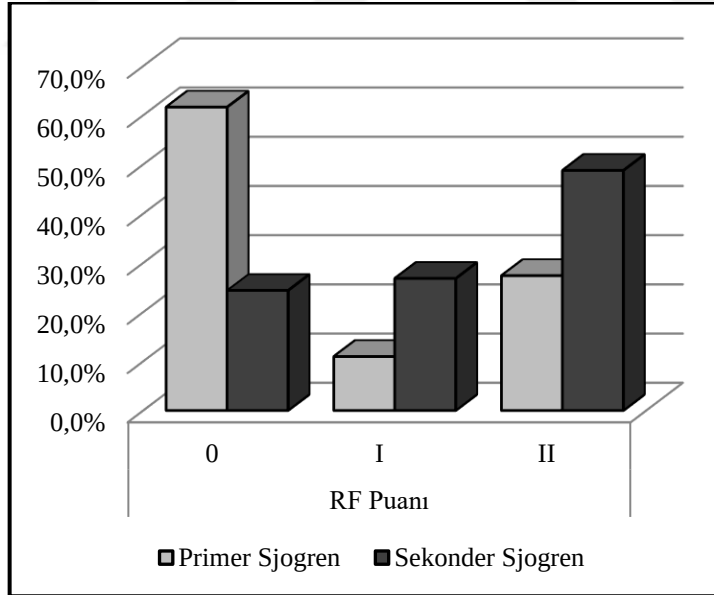
RF: Romatoid faktör ANA: Anti nükleer antikor SS A: SS A antikoru SS B: SS B antikoru.

Primer sjögren sendromu ile takipli hastaların RF değeri ortalama 160,8 SSS sendromu ile takipli hastaların ortalama RF değeri 157,8 olarak bulundu. (Şekil 4.1)



Şekil 4.1. Romatoid faktör değerinin her iki gruptaki ortalaması

Primer sjögren ile takipli hastaların 8 tanesinde RF 1 puan 20 tanesinde RF 2 puan olarak bulundu. Sekonder sjögren ile takipli hastaların 11 tanesinde RF 1 puan 20 tanesinde RF 2 puan olarak bulundu. (Şekil 4.2)



Şekil 4.2. Primer ve Sekonder Sgögren ile takipli hastaların Romatoid Faktör (RF) Puanları

Primer sjogren ve SSS grupları arasında toplam Compass-31 skoru, ortostatik intolerans, vazomotor, secretmotor, gastrointestinal sistem (GİS), mesane Compass-31 skoru anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir.

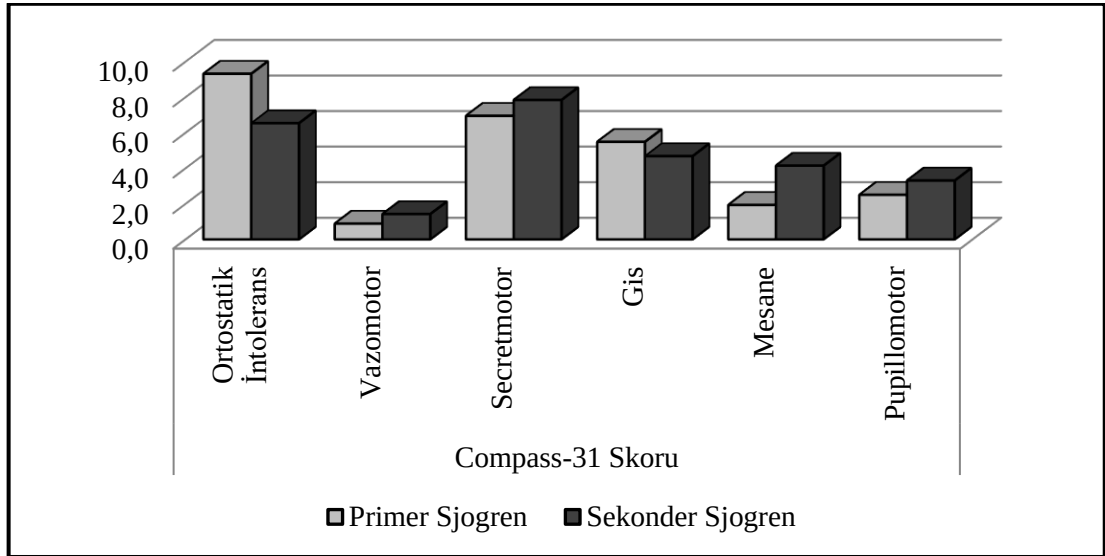
Sekonder sjogren grubunda pupillomotor Compass-31 skoru PSS grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksek olarak saptandı. (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. Her iki hasta grubunun Compass skorlarının alt grupları ile karşılaştırılması

^tBağımsız örneklem t test / ^mMann-whitney u test / ^{X²}Ki-kare test (Fischer test)

	Primer Sjogren				Sekonder Sjogren				P	
	Ort.±ss		Medyan	Ort.±ss		Medyan				
Compass-31 Skoru										
Toplam	27,1	±	16,5	25,0	28,0	±	17,6	23,0	0,796	t
Ortostatik İntolerans	9,3	±	12,0	0,0	6,5	±	11,6	0,0	0,105	m
Vazomotor	0,9	±	1,4	0,0	1,4	±	2,1	0,0	0,414	m
Secretmotor	6,9	±	3,4	6,4	7,8	±	3,8	6,4	0,211	m
Gastrointestinal	5,5	±	4,4	5,4	4,7	±	4,4	4,5	0,339	t
Mesane	1,9	±	2,2	1,1	4,1	±	4,2	3,3	0,073	m
Pupillomotor	2,5	±	1,5	2,7	3,3	±	1,8	4,0	0,019	t

Sekonder sjögren grubundaki hastaların COMPASS testindeki pupillomor skorları 3,3 olarak geldi. Primer sjögren grubunda ise COMPASS testindeki pupillomor skorları 2,5 olarak geldi. (Şekil 4.3)



Şekil 4.3. Primer ve sekonder sjögren grubunun compass 31 skorları (gis: gastrointestinal)

Sekonder sjögren grubunda white blood cell (WBC), neutrofil (NEU), kreatin, alanin transaminaz (ALT) değerleri primer sjogren grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. Sekonder sjogren grubunda ürik asit, tiroid stimulan hormon (TSH) değeri primer sjögren grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşüktü.

Primer sjögren ve SSS grupları arasında lenfosit (LYM), hemoglobin (HMG), platelet (PLT), aspartat transferaz (AST), sedim, C reaktif protein (CRP), ferritin, B12 vitamini, folik asit, D vitamini, C3, C4 değeri anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6)

Sekonder sjögren grubunda hastalık süresi PSS grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha uzundu. (Tablo 4.6)

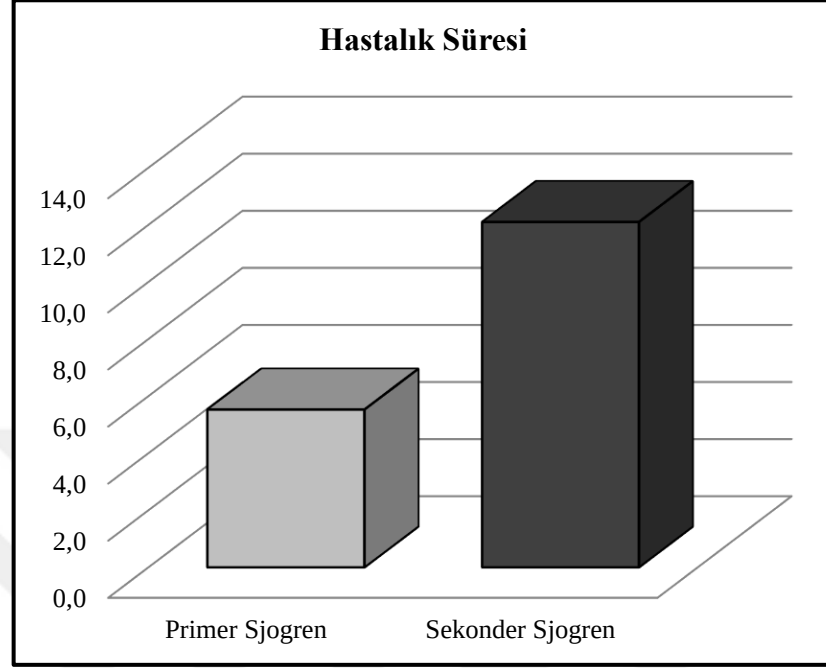
Tablo 4.6. Primer ve Sekonder Sjögren ile takipli hastaların laboratuvar değerleri ve hastalık süresi karşılaştırması

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

	Primer Sjogren		Sekonder Sjogren		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
WBC	6,4 ± 1.8	6.2	7.5 ± 2.1	7.6	0.004 ^t
LYM	2,0 ± 0.6	1.9	2.0 ± 0.7	2.0	0.843 ^m
NEU	3,7 ± 1.2	3.6	4,7 ± 1.8	4.3	0.004 ^t
HMG	12,9 ± 1.6	12.6	12,6 ± 1.1	12.7	0.864 ^m
PLT	261,6 ± 59,1	262,5	282,1 ± 57,3	294,0	0,051 ^m
Kreatin	0,70 ± 0,15	0,69	0,74 ± 0,73	0,63	0,005 ^m
AST	18,9 ± 6,7	18,0	19,2 ± 6,3	20,0	0,334 ^m
ALT	15,5 ± 6,1	13,5	18,7 ± 10,2	16,0	0,046 ^m
Sedim	27,0 ± 17,5	23,0	29,8 ± 19,8	28,0	0,434 ^t
CRP	5,9 ± 5,5	3,0	8,7 ± 10,1	6,6	0,057 ^m
Ürik Asit	4,7 ± 1,2	4,4	4,2 ± 1,4	3,9	0,030 ^m
Ferritin	36,7 ± 45,7	21,0	48,6 ± 123,3	22,8	0,554 ^m
B12	464,7 ± 372,2	341,0	421,8 ± 283,2	330,0	0,957 ^m
Folik Asit	8,1 ± 3,4	8,0	7,6 ± 4,1	6,7	0,157 ^m
D vitamini	19,8 ± 14,5	16,4	20,5 ± 12,2	18,3	0,563 ^m
C3	1,2 ± 0,3	1,2	1,3 ± 0,3	1,4	0,708 ^t
C4	0,2 ± 0,1	0,3	0,2 ± 0,1	0,2	0,827 ^t
TSH	2,3 ± 1,4	1,8	2,2 ± 2,9	1,4	0,045 ^m
Hastalık Süresi	5,5 ± 6,5	4,0	12,1 ± 8,8	10,0	0,000 ^m

Wbc: White blood cell Lym: Lenfosit Neu: Nötrofil Hmg: hemoglobin Plt: platelet Ast: Aspartat transferaz Alt: Alanin transferaz Crp: C reaktif protein C3: Kompleman 3 C4: Kompleman 4 Tsh: Tiroid stimulan hormon

Sekonder sjögren sendromu ile takipli hastaların ortalama hastalık süresi 12,1 yıl ile PSS ile takipli hastalarda hastalık süresi 5,5 yıl olarak bulundu. (Şekil 4.4)



Şekil 4.4. Primer ve sekonder sjögren gruplarının hastalık süresi ortalaması

Primer sjogrenli hastalarda Compass <25 ve Compass > 25 grupları arasında hastaların yaşı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.7)

Primer sjogrenli hastalarda Compass <25 ve Compass > 25 grupları arasında ailede romatolojik hastalık oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. Primer sjogren hastalarda Compass <25 ve Compass > 25 grupları arasında hastalarda miyalji, artralji oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. Primer sjogren hastalarda Compass <25 ve Compass > 25 grupları arasında HCQ kullanım oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.7)

Primer sjogrenli hastalarda Compass <25 ve Compass > 25 grupları arasında RF değeri anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. Primer sjogren hastalarda Compass <25 ve Compass > 25 grupları arasında RF puanı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.7)

Primer sjogrenli hastalarda Compass <25 ve Compass > 25 grupları arasında ANA, SS-A, SS-B oranı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.7)

Tablo 4.7. Primer Sjögren ile takipli hastaların compass skorlarının demografik, klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırması

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

		Primer Sjogren				p
		Compass < 25		Compass > 25		
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		52,9 ± 13,0	52,5	53,1 ± 8,9	53,0	0,937 ^t
BMI		29,0 ± 5,4	28,5	29,3 ± 6,9	27,8	0,816 ^t
Menapoz	(-)	11	36,7%	13	35,1%	0,897 ^{X²}
	(+)	19	63,3%	24	64,9%	
Ailede Romatolojik Hastalık	(-)	25	62,5%	26	61,9%	0,956 ^{X²}
	(+)	15	37,5%	16	38,1%	
Miyalji	(-)	10	25,6%	7	16,7%	0,322 ^{X²}
	(+)	29	74,4%	35	83,3%	
Artralji	(-)	10	25,6%	6	14,6%	0,219 ^{X²}
	(+)	29	74,4%	35	85,4%	
Hidroksiklorokin Kullanımı	(-)	18	45,0%	20	47,6%	0,812 ^{X²}
	(+)	22	55,0%	22	52,4%	
RF		131,7 ± 530,1	11,0	186,1 ± 777,6	10,0	0,202 ^m
RF Puanı	0	18	52,9%	27	69,2%	0,176 ^{X²}
	I	6	17,6%	2	5,1%	
	II	10	29,4%	10	25,6%	
ANA	(-)	14	36,8%	16	38,1%	0,908 ^{X²}
	(+)	24	63,2%	26	61,9%	
SS A	(-)	20	57,1%	26	68,4%	0,319 ^{X²}
	(+)	15	42,9%	12	31,6%	
SS B	(-)	28	80,0%	32	84,2%	0,639 ^{X²}
	(+)	7	20,0%	6	15,8%	

BMI: Vücut kitle indeksi RF: Romatoid faktör ANA: Anti Nükleer Antikor SS A: SS A antikoru SS B: SS B antikoru

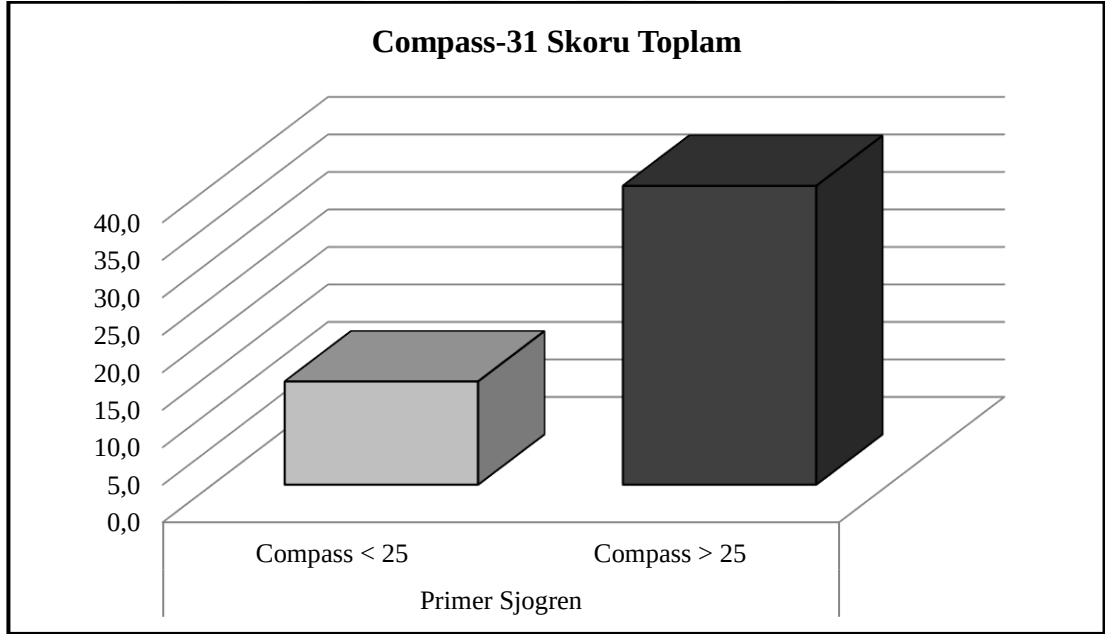
Primer sjogrenli hastalarda Compass > 25 grubunda toplam compass, ortostatik intolerans, vazomotor, secretmotor, gastrointesitnal, mesane, pupillomotor Compass-31 skoru Compass < 25 grubundan anlamlı (p<0,05) olarak daha yüksekti. (Tablo 4.8 ve Şekil 4.6)

Tablo 4.8. Primer Sjögren COMPASS skorlaması alt grupları

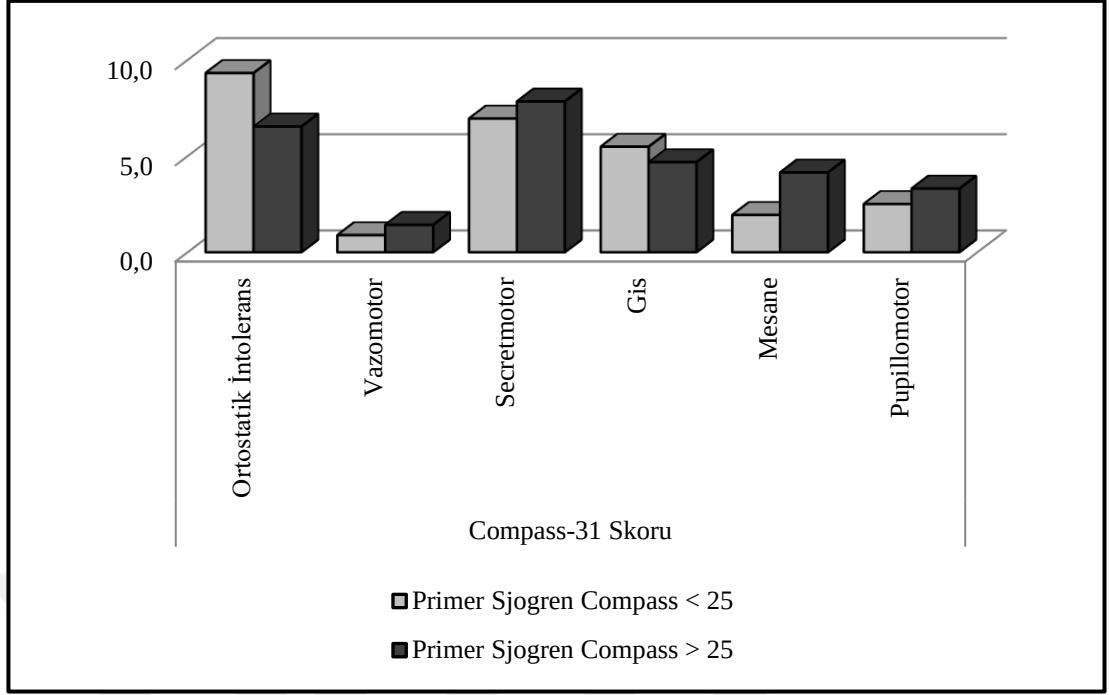
^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

	Primer Sjogren				p
	Compass < 25		Compass > 25		
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Compass-31 Skoru					
Toplam	13,8 ± 6,1	12,9	39,8 ± 12,9	36,9	0,000 t
Ortostatik İntolerans	1,1 ± 3,4	0,0	17,1 ± 12,0	16,0	0,000 m
Vazomotor	0,5 ± 1,1	0,0	1,3 ± 1,5	0,0	0,010 m
Secretmotor	5,5 ± 2,9	6,4	8,4 ± 3,3	8,6	0,000 m
Gastrointestinal	3,3 ± 3,3	2,2	7,6 ± 4,2	8,0	0,000 t
Mesane	1,4 ± 2,0	1,1	2,4 ± 2,3	2,2	0,009 m
Pupillomotor	2,0 ± 1,6	2,0	3,0 ± 1,3	3,0	0,004 t

Primer Sjögren ile takipli hastaların Compass testindeki skor ortalamasında COMPASS <25 grubunun ortalaması 13,8 olarak bulundu. COMPASS testi skor ortalaması >25 olan grubun ise 39,8 olarak bulundu. (Şekil 4.5)



Şekil 4.5. Primer Sjögren Sendromu ile takipli hastaların Compass skorlarının karşılaştırılması



Şekil 4.6. Primer Sjögren Sendromlu hastaların Compass alt gruplarının kendi içinde karşılaştırılması

Primer sjogrenli hastalarda Compass > 25 grubunda WBC, PLT değeri Compass < 25 grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Primer sjogren hastalarda Compass < 25 ve Compass > 25 grupları arasında LYM, NEU, HMG, PLT, kreatin, AST, ALT, sedim, CRP, ürik asit, ferritin, B12, folik asit, D vitamini, C3, C4, TSH değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.9)

Primer sjogrenli hastalarda Compass < 25 ve Compass > 25 grupları arasında hastalık süresi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.9)

Tablo 4.9. Primer Sjögren laboratuvar ve COMPASS skorlarının karşılaştırılması^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

	Primer Sjogren				p
	Compass < 25		Compass > 25		
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
WBC	6,0 ± 1,8	5,9	6,8 ± 1,8	6,8	0,048 t
LYM	1,9 ± 0,6	1,8	2,1 ± 0,6	2,0	0,097 t
NEU	3,5 ± 1,3	3,5	4,0 ± 1,1	3,9	0,123 t
HMG	12,8 ± 1,2	12,5	13,0 ± 2,0	12,8	0,798 m
PLT	246,0 ± 53,1	254,5	276,4 ± 61,2	282,0	0,031 m
Kreatin	0,7 ± 0,2	0,7	0,7 ± 0,1	0,7	0,626 m
AST	19,6 ± 7,7	19,0	18,3 ± 5,6	16,5	0,347 m
ALT	15,1 ± 5,3	13,5	16,0 ± 6,8	13,5	0,642 m
Sedim	29,0 ± 18,5	23,5	25,1 ± 16,5	22,5	0,318 t
CRP	6,2 ± 5,0	3,0	5,7 ± 6,0	3,0	0,753 m
Ürik Asit	4,4 ± 1,2	4,2	4,9 ± 1,2	4,8	0,050 m
Ferritin	47,3 ± 51,0	28,6	27,0 ± 38,4	15,6	0,055 m
B12	447,6 ± 333,0	331,5	481,3 ± 410,2	344,0	0,795 m
Folik Asit	7,4 ± 2,9	6,8	8,7 ± 3,7	8,4	0,126 m
D vitamini	21,0 ± 19,0	14,6	18,5 ± 8,3	17,2	0,709 m
C3	1,2 ± 0,3	1,2	1,3 ± 0,3	1,2	0,328 t
C4	0,2 ± 0,1	0,2	0,2 ± 0,1	0,3	0,442 t
TSH	2,2 ± 1,0	2,0	2,4 ± 1,7	1,7	0,503 t
Hastalık Süresi	5,1 ± 5,9	3,0	5,9 ± 7,0	4,0	0,539 m

Wbc: White blood cell Lym: Lenfosit Neu: Nötrofil Hmg: hemoglobin Plt: platelet
 Ast: Aspartat transaminaz Alt: Alanin transaminaz Crp: C reaktif protein C3:
 Kompleman 3 C4: Kompleman 4 Tsh: Tiroid stimulan hormon

Sekonder sjogrenli hastalarda Compass <25 ve Compass > 25 grupları arasında hastaların yaşı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.10)

Sekonder sjogren hastalarda Compass <25 ve Compass > 25 grupları arasında ailede romatolojik hastalık oranı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. Sekonder sjogrenli hastalarda Compass <25 ve Compass > 25 grupları arasında miyalji, artralji oranı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. Sekonder sjogrenli hastalarda Compass <25 ve Compass > 25 grupları arasında HCQ kullanım oranı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.10)

Sekonder sjogrenli hastalarda Compass <25 ve Compass > 25 grupları arasında RF değeri anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. Sekonder sjogrenli hastalarda Compass <25 ve Compass > 25 grupları arasında RF puanı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.10)

Sekonder sjogren hastalarda Compass <25 ve Compass > 25 grupları arasında ANA, SS-A, SS-B oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.10)

Tablo 4.10. Sekonder Sjögren demografik, klinik ve laboratuvar değerlerinin COMPASS skoru ile karşılaştırılması

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

		Sekonder Sjogren				p
		Compass < 25		Compass > 25		
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		56,2 ± 10,5	58,0	57,5 ± 11,5	54,5	0,712 ^t
Ailede Romatolojik Hastalık	(-)	8	66,7%	8	66,7%	1,000 ^{x²}
	(+)	4	33,3%	4	33,3%	
Miyalji	(-)	2	18,2%	1	8,3%	0,590 ^{x²}
	(+)	9	81,8%	11	91,7%	
Artralji	(-)	0	0,0%	1	8,3%	1,000 ^{x²}
	(+)	11	100,0%	11	91,7%	
Hidroksiklorokin Kullanımı	(-)	12	54,5%	13	72,2%	0,251 ^{x²}
	(+)	10	45,5%	5	27,8%	
RF		82,4 ± 107,8	48,3	254,1 ± 632,7	18,2	0,252 ^m
RF Puanı	0	4	17,4%	6	33,3%	0,209 ^{x²}
	1	5	21,7%	6	33,3%	
	2	14	60,9%	6	33,3%	
ANA	(-)	5	45,5%	8	50,0%	0,816 ^{x²}
	(+)	6	54,5%	8	50,0%	
SS A	(-)	2	66,7%	6	100,0%	0,333 ^{x²}
	(+)	1	33,3%	0	0,0%	

RF: Romatoid faktör ANA: Anti Nükleer Antikor SS A: SS A antikor SS B: SS B antikor

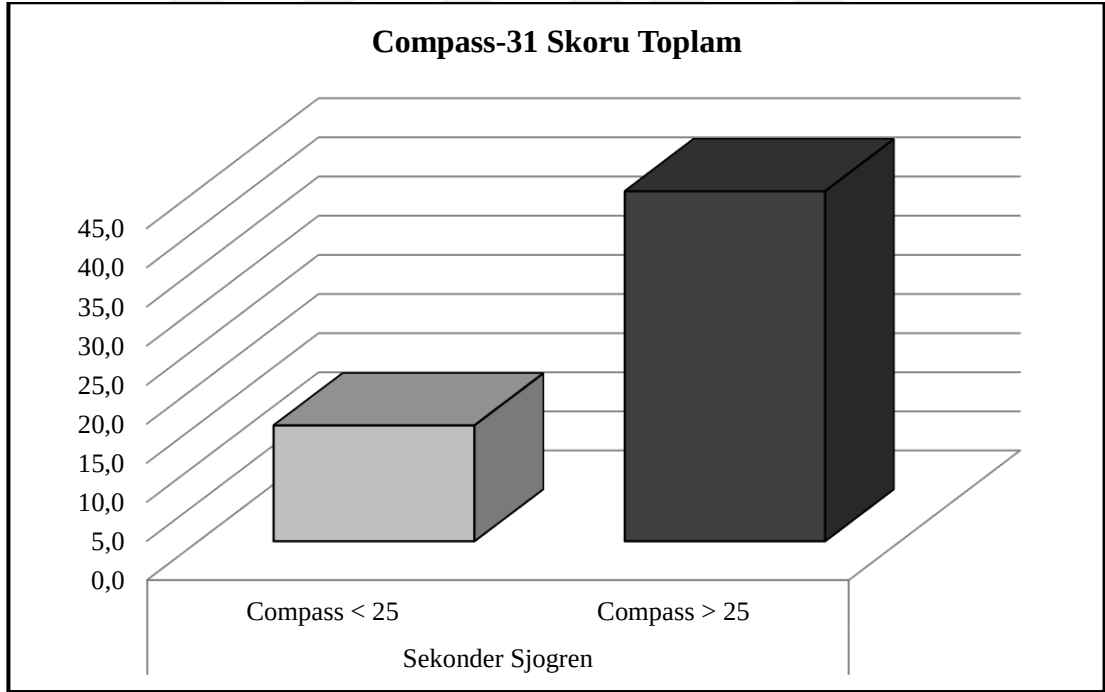
Sekonder sjogrenli hastalarda Compass > 25 grubunda toplam compass skoru, ortostatik intolerans, vazomotor, secretmotor, gastrointestinal, mesane, pupillomotor Compass-31 skoru Compass < 25 grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 4.11)

Tablo 4.11. Sekonder Sjögren COMPASS alt gruplarının karşılaştırması

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

	Sekonder Sjogren				p
	Compass < 25		Compass > 25		
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Compass-31 Skoru					
Toplam	14,8 ± 6,1	14,6	44,7 ± 12,4	42,1	0,000 ^t
Ortostatik İntolerans	0,0 ± 0,0	0,0	14,9 ± 13,6	16,0	0,000 ^t
Vazomotor	0,6 ± 1,3	0,0	2,5 ± 2,5	2,5	0,003 ^m
Secretmotor	6,0 ± 2,9	6,4	10,2 ± 3,6	10,7	0,000 ^t
Gastrointestinal	3,0 ± 2,7	2,7	6,9 ± 5,2	7,1	0,007 ^t
Mesane	2,8 ± 3,8	0,0	5,9 ± 4,2	7,2	0,016 ^t
Pupillomotor	2,5 ± 1,8	2,7	4,3 ± 1,3	4,8	0,002 ^m

Sekonder sjögren ile takipli hastaların Compass < 25 olan grubun toplam Compass skoru ortalaması 14,8 iken Compass > 25 olan grubun ortalaması 44,7 olarak bulundu. (Şekil 4.7)



Şekil 4.7. Sekonder Sjögren Sendromlu hastaların Compass skorlarının karşılaştırılması

Sekonder sjogren hastalarda Compass < 25 ve Compass > 25 grupları arasında WBC, LYM, NEU, HMG, PLT, kreatin, AST, ALT, sedim, CRP, ürik asit, ferritin, B12, folik

asit, D vitamini, C3, C4, TSH değeri anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.12)

Sekonder sjogren hastalarda Compass <25 ve Compass > 25 grupları arasında hastalık süresi anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.12)

Tablo 4.12. Sekonder Sjögren laboratuvar ve COMPASS skorlarının karşılaştırılması

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test

	Sekonder Sjogren				p
	Compass < 25		Compass > 25		
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
WBC	7,8 ± 2,3	8,3	7,3 ± 1,8	7,1	0,441 t
LYM	2,0 ± 0,7	2,0	2,1 ± 0,8	2,0	0,969 m
NEU	5,0 ± 2,0	5,3	4,3 ± 1,4	3,9	0,243 t
HMG	12,7 ± 1,0	12,9	12,5 ± 1,1	12,7	0,673 m
PLT	278,5 ± 56,4	286,0	286,7 ± 59,6	295,0	0,657 t
Kreatin	0,8 ± 1,0	0,6	0,7 ± 0,2	0,6	0,501 t
AST	19,0 ± 6,1	21,0	19,4 ± 6,9	19,0	0,844 t
ALT	16,7 ± 4,6	16,0	21,3 ± 14,3	16,5	0,147 t
Sedim	27,7 ± 19,1	23,0	32,4 ± 20,9	29,5	0,519 m
CRP	9,9 ± 12,3	6,9	7,1 ± 6,3	4,1	0,387 t
Ürik Asit	4,1 ± 1,4	3,9	4,4 ± 1,4	4,0	0,579 t
Ferritin	62,7 ± 165,0	21,9	31,4 ± 26,1	25,1	0,870 m
B12	429,6 ± 345,5	313,0	411,9 ± 184,7	360,5	0,423 m
Folik Asit	7,5 ± 3,3	7,2	7,7 ± 5,0	5,6	0,831 t
D vitamini	23,6 ± 14,4	21,0	16,7 ± 7,5	13,9	0,081 t
C3	1,3 ± 0,2	1,4	1,2 ± 0,4	1,1	0,414 t
C4	0,2 ± 0,1	0,2	0,2 ± 0,1	0,2	0,691 t
TSH	1,6 ± 1,1	1,3	2,8 ± 4,2	1,5	0,532 m
Hastalık Süresi	10,6 ± 7,3	8,0	13,9 ± 10,2	10,5	0,249 t

Wbc: White blood cell Lym: Lenfosit Neu: Nötrofil Hmg: hemoglobin Plt: platelet
Ast: Aspartat transaminaz Alt: Alanin transaminaz Crp: C reaktif protein C3:
Kompleman 3 C4:Kompleman 4 Tsh: Tiroid stimulan hormon

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sjögren sendromu ile ilgili yapılan çalışmalarda pek çok romatolojik hastalıkta görüldüğü gibi otonom disfonksiyon ya da diğer bir ismiyle disotonomi olduğu görülmüştür. Fakat yapılan pek çok çalışmada otonom disfonksiyona sebep olabilecek mekanizmaların tespiti için yeterli veriler ya üretilmemiştir ya da sonuçsuz kalmıştır.

Günümüzde pek çok romatoloji hastası poliklinik kontrollerinde gastrointestinal, duyuşal, işitsel, görme ile ilgili bozukluklar, nefes almada güçlük, yakın hafıza ile ilişkili problemler ve hafıza kaybı, bayıla yazma, senkop, ciltte sıklıkla görülen döküntüler ile ilgili şikâyetlerini belirtmektedirler. Bu şikâyetlerin temel sebeplerini araştırırken otonom disfonksiyon olabileceği klinisyenler tarafından atlanmamalıdır.

Klinisyenlerin otonom disfonksiyonu tespit edebilmeleri ve disfonksiyon düzeyini belirleyebilmeleri için çalışmamızda klinik kullanımda bir rehberin hazırlanmasına öncülük etmek ve otonom disfonksiyonun altında yatan sebeplerin açığa çıkarılabilmesi ve ivedilikle düzeltilebilmesi için hasta grubumuzda detaylı veri analizi yaptık.

Primer Sjögren Sendromu ile ilgili literatürde otonom disfonksiyonun tespiti için çalışmalar mevcuttur fakat SSS ile ilgili otonom disfonksiyonu araştıran ve hastanın demografik özellikleri, HCQ kullanımı, romatoid faktör değerleri, hastalık süresinin otonom disfonksiyona etkileride dahil edilmek üzere değerlendirildiği kapsamlı bir çalışma mevcut değildir.

Çalışmamız Primer ve Sekonder SS için otonomik disfonksiyonun karşılaştırılarak altta yatan sebeplerinin araştırıldığı en kapsamlı veri değerlerine sahip çalışmalardan biri olarak ortaya çıkmaktadır.

Sjögren Sendromu ile takipli hastalarda otonom sinir sisteminin işlevi önem arz etmektedir. Otonom sinir sisteminde işlev bozuklukları otonom disfonksiyona sebep olmaktadır. Otonom sinir sisteminin işlev bozukluğu ile meydana çıkan belirtiler ortostatik hipotansiyon, kalp hızı değişikliği, terlemede bozukluk, kabızlık veya ishal atakları, idrar kaçırma, cinsel işlevlerde fonksiyon kaybı, gözlerde kuruluk olarak görülebilir (Low, 1993).

Primer ve Sekonder SS için otonom disfoksasyonu araştırmak için yaptığımız çalışmamıza 82 Primer Sjögren ile takipli hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen PSS ile takipli 82 hastanın ortalama yaşı 53 olarak bulundu. Qin ve ark.'nın çalışmasında literatürdeki 1880 çalışmanın veri analizi yapılmış ve PSS hastalarının genel yaşı 56,16 olarak bulunmuş (Qin ve ark., 2015). Çalışmamızın popülasyonundaki ortalama yaşı daha genç olması ülkemizin diğer ülkelerle kıyaslandığında genç nüfusa sahip olması olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların soy geçmişinde romatolojik hastalık olup olmadığı hastalara sorularak öğrenildi. Çalışmaya katılan 82 PSS hastasının 31 tanesi ailesinde romatolojik hastalık bulunduğunu belirtirken 51 hasta ailesinde romatolojik hastalık bulunmadığını belirtti. Sjögren sendromunun kalıtsal romatolojik hastalıklarla ortaya çıkabileceği Skofield ve arkadaşlarının monozigotik ikizler çalışmasında değerlendirilmiştir.

Kalıtsal faktörlerin PSS de önemli bir rol oynadığını destekleyen ilk kanıtlara, genetik ailesel kümelenme, monozigotik ikizler arasında artan konkordans oranları ve PSS hastalarının akrabaları arasında diğer otoimmün hastalıkların prevalansının artması ile ilgili raporlarında ulaşılmıştır (Schofield ve ark., 1997).

Sjögren Sendromu ile takipli hastalarda artrit, artralji, kas ağrısı olmak üzere kas iskelet sistemi ile ilişkili belirtilere sıklıkla rastlanmaktadır. Eklem ile ilgili şikayetler çoğunlukla simetrik simetrik ve eroziv olmayan poliartralji olarak ortaya çıkar (Fox, 2005). Çalışmamızda 64 PSS ile takipli hastada miyalji tespit edilmiştir. 17 hastada ise miyalji görülmemiştir.

82 PSS li hastanın 64 tanesinde artralji görülmüş olup 16 tanesinde artralji ile ilgili semptomlara rastlanmamıştır. Baldini ve ark.'nın 2013'te yaptığı 1115 hastanın dahil edildiği kapsamlı çalışmada artralji görülme oranı %61,3 olarak bulunmuştur (Baldini ve ark., 2014).

Çalışmamızda artralji oranının %80 olarak bulunmuş olup Baldini ve ark.'nın yaptığı kapsamlı çalışma ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni çalışmamızda artralji değerlendirilirken artrit ve artralji ayrımının yeteri kadar iyi yapılmamış olması olabilir. Bir diğer sebepten hastaların sadece muayene anında

şikayetinin olup olmadığı değil daha önce herhangi bir zamanda eklem ağrısı olup olmadığı sorularak anamnez alınmıştır.

Şu anda sjögren sendromunu tedavi edebilmek amacıyla yaygın olarak uygulanan terapötik ilaçlar HCQ, prednizon, metotreksat, mikofenolat sodyum, azatiyoprin ve siklosporin olarak karşımıza çıkmaktadır. Biyolojik ajanların ortaya çıkışı, PSS de terapötik yanıt alabilmek için beklentileri yükseltti. Ancak lisans ve güvenilirlik düzeylerinin düşük olması nedenleriyle uygulama alanları sınırlı olmaktadır. Mevcut ilaç tedavileri içerisinde HCQ, düşük yan etkileri sebebiyle iyi bir güvenlik profiline sahip bulunmaktadır (Brito-Zerón ve ark., 2019).

Çalışmamızda PSS ile takipli hastalar sıklıkla HCQ ilacını oral kullanmaktaydı. 82 PSS hastasının 44 tanesi HCQ kullanmakta iken 38 hasta HCQ ilacını kullanmamaktaydı.

Tishler ve ark.'nın yaptığı çalışmada toplanan veriler, HCQ kullanımının özellikle laboratuvar endikasyonları dahil edildiğinde oküler semptomlarda belirgin düzeyde iyileşme sağladığını göstermektedir (Tishler ve ark., 1999). Fakat daha sonra Gottenberg ve ark. tarafından yapılan çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında, hastalarda randomize olarak HCQ verilmiş ve 24 haftalık tedavi süresinin takibinde PSS ile ilgili semptomlarda anlamlı düzeyde iyilik hali ve iyileşme tespit edilmemiştir (Gottenberg ve ark., 2014).

Kruize ve ark.'nın yaptığı çalışmada bizlere SS için HCQ kullanımının yeterli düzeylerde etki etmediğine dair bilgi vermektedir (Kruize ve ark., 1993).

2017 yılında Wang ve ark. tarafından yapılan meta analiz çalışmasında PSS ile takipli hastalarda ağız kuruluğunun düzeltilmesi ve kuru göz için uygulanan tedavilerde plasebo grubu HCQ kullanan gruplar karşılaştırıldığında tedavi edilen gruplar arasında anlamlı düzeyde bir fark bulunmadığı belirtilmiştir (S.-Q. Wang ve ark., 2017).

Bütün bu tartışmalı verilere karşılık Xu ve ark tarafından yapılan çalışmada PSS ile takipli hastalarda HCQ kullanımının %67,5 olarak bulunmuştur (Xu ve ark., 2020).

Hidroksikolorokin kullanımıyla ilgili çelişkili sonuçlar göz önüne alındığında, en az 3 ay boyunca HCQ kullanan ve hala kullanmaya devam eden 82 PSS ve 41 SSS ile takipli hastada HCQ kullanımının etkileri çalışmamızdaki her iki grupta değerlendirilmiştir.

Literatür tarandığında SSS ile takipli hastalarda HCQ kullanımının etkileri hakkında detaylı bilgi verecek kapsamlı çalışmalara ulaşılamadı. Çalışmamızda HCQ kullanımının etkili olup olmadığına dair ortostatik intolerans, vazomotor sistem, sekretomotor sistem, gastrointestinal sistem, ürogenital sistem, pupilla motor fonksiyonlarında değerlendirildiği ve noninvaziv olarak yapılmış olup veri grupları karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda PSS ve SSS ile takipli hastaların HCQ kullanım oranı için anlamlı ($p>0,05$) farklılık görülmemiştir.

Primer sjögren ile takipli hastaların 44 tanesi HCQ kullanmakta iken 38 tanesi HCQ tedavisi almıyordu. 40 hastada Compass <25 olarak bulundu. 42 hastada ise Compass >25 olarak bulunmuştur.

Primer Sjögren ile takipli hastalarda Compass <25 ve Compass >25 grupları arasında HCQ kullanım oranı için anlamlı ($p>0,05$) farklılık görülmemiştir.

Sekonder sjögren ile takipli 15 tanesi HCQ kullanmaktayken 25 tanesi HCQ tedavisi almıyordu. Sekonder Sjögren ile takipli hastalarda Compass <25 ve Compass >25 grupları arasında HCQ kullanım oranı için anlamlı ($p>0,05$) farklılık görülmemiştir.

Çalışmamızda HCQ kullanımının otonom disfonksiyonu düzeltmede yetersiz olduğu gösterilmiştir. Wang ve ark'nın 987 PSS hastasını içeren 13 ayrı çalışmayı derledikleri meta analizde HCQ kullanan gruplarla placebo gruplarının farklılıkları araştırılmış olup HCQ tedavisinin glandüler semptomları iyileştirmedeki etkisinin belirgin farklılık ortaya koymadığı belirtilmiştir (X. Wang ve ark., 2021).

B lenfositlerinin devamlı uyarılmaları ile oto tolerans mekanizması kırılır ve özellikle ribonükleoprotein SS-A ve SS-B'ye karşı otoantikor üretilmesine sebep olur. Ribonükleoprotein için karşı antikor üretilmesine rağmen PSS hastalarının büyük

çoğunluğunun serumunda RF pozitifliğinin bulunduğu otoimmün hastalıklardan biridir. Primer sjögren sendromu tanısı konulmuş hastaların yaklaşık %60'ında RF pozitifliği olduğu tahmin edilmektedir (Ingegnoli ve ark., 2013).

Maslinska ve ark.'nın 75 PSS hastasının RF düzeyleri ve hastalık aktivasyonu arasında ilişkiyi araştırdıkları çalışmada RF düzeyleri yüksek olan hastaların daha düşük RF düzeyi olan hastalara göre daha şiddetli semptomlara sahip olduğu görülmüştür (Maślińska ve ark., 2019).

Witte ve ark.'nın yaptığı çalışmada RF varlığının ağız ve göz kuruluğu semptomlarında daha şiddetli sonuçlara sebep olduğu gösterilmiştir (Witte ve ark., 2000).

Çalışmamızda RF yüksekliğinin otonom disfonksiyona olan etkileri araştırıldı. Romatoid faktör düzeyi pozitif aralığın altında olanlar RF-0 grubu, RF değeri 12-30 arasında olanlar RF-1 grubu, 30 ve üzeri olanlar RF-2 grubu olarak ayrıldı. 38 PSS li hasta RF-0 grubunda, 8 PSS li hasta RF-1 grubunda, 20 PSS li hasta RF-2 grubunda yer aldı. Gruplar arasında Compass <25 ve Compass >25 olanlar arasında anlamlı ($p>0,05$) farklılık bulunamamıştır.

Sekonder sjögren sendromu ile takipli hastaları için RF düzeylerine göre PSS için benzer gruplar oluşturuldu. 10 hasta RF-0 grubunda, 11 hasta RF-1 grubunda, 20 hasta RF-2 grubunda yer aldı. Gruplar arasında Compass <25 ve Compass >25 olanlar arasında anlamlı ($p>0,05$) farklılık bulunmamıştır.

Sekonder sjögren grubunda RF düzeyi PSS ile karşılaştırıldığında anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşük bulundu. Sekonder sjögren grubunda RF düzeyi 30 üzerinde olan kişilerin sayısı PSS grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı ($p>0,05$) olarak daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi olarak SSS grubuna dahil edilen hastaların 37 tanesinde RA bulunması sebep olarak düşünülmektedir.

Çalışmamız COMPASS-31 ölçeğine göre RF değerinin hem PSS hem de SSS için otonom disfonksiyon düzeyinin değerlendirilmesinde kullanışlı olmadığını ortaya koymaktadır. Bu durum SSS tanısı konulan hastaların çoğunluğunda RF değerinin pozitif olması ile açıklanabilir.

Yang ve ark.'nın yaptığı çalışmada PSS ve RA hastalarının laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde, PSS hastalarının RA hastalarına kıyasla anlamlı olarak daha yüksek ANA, anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikoru yüzdelere sahip oldukları gösterilirken, RA ve SSS birlikteliği olan hastalar ile PSS hastaları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Yang ve ark., 2018).

Çalışmamızda PSS ile takipli hastaların 50 tanesinde ANA pozitif saptanırken 30 hastada ANA negatif olarak bulundu. Sekonder sjögren sendromu ile takipli hastaların 14 tanesinde ANA pozitif olarak bulunurken 13 hastada ise ANA negatif olarak bulundu. Çalışmaya dahil edilen SSS ile takipli 41 hastadan 14 tanesinin sağlık verileri geçmişe yönelik tarandığında ANA testi ile ilgili veri elde edilemedi.

Tüm bu veriler bir araya getirildiğinde PSS ve SSS grupları arasında ANA, SS-A, SS-B oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık bulunamamıştır.

Primer sjögren sendromu ile takipli hastalarda ANA, SS-A, SS-B oranı ve otonom disfonksiyon arasında ilişki olup olmadığı COMPASS-31 testi ile değerlendirildi ve COMPASS >25 ve COMPASS <25 grupları arasında anlamlı ($p>0,05$) farklılık bulunamamıştır. Bu analiz bize ANA, SS-A, SS-B değerlerinin PSS hastalarında otonom disfonksiyon üzerinde etkisinin olmadığını göstermiştir.

Sekonder sjögren sendromu ile takipli hastalarda ANA, SS-A, SS-B pozitifliğinin otonom disfonksiyon üzerindeki etkisi değerlendirildi ve COMPASS >25 ve COMPASS <25 grupları arasında anlamlı ($p>0,05$) farklılık bulunamadı. Bu değerlendirme ile ANA, SS-A, SS-B değerlerinin SSS ile takipli hastalarda otonom disfonksiyon üzerinde etkisinin olmadığını göstermiştir.

Primer sjögren sendromu ile takipli hastalarda COMPASS >25 grubunda lökosit ve trombosit değeri COMPASS >25 olan hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksek tespit edildi. Lökosit ve platelet yüksekliğinin otonom disfonksiyonu şiddetlendirdiği çalışmamızda ortaya çıkmaktadır.

Primer sjögren sendromu ile takip ettiğimiz 82 hastanın LYM, NEU, HMG, serum kreatin, AST, ALT, sedimentasyon, CRP, ürik asit, ferritin, B12, folik asit, D vitamini, C3, C4, TSH değerlerinin otonom disfonksiyon üzerindeki etkilerini COMPASS-31

Testi ile değerlendirdik ve COMPASS >25 ve COMPASS <25 grupları arasında anlamlı ($p>0,05$) farklılığa rastlanmamıştır.

Sekonder sjögren sendromu ile takip ettiğimiz 41 hastanın WBC, LYM, NEU, HMG, PLT, serum kreatin, AST, ALT, sedimantasyon, CRP, ürik asit, ferritin, B12, folik asit, D vitamini, C3, C4, TSH değerlerinin otonom disfonksiyon üzerindeki etkilerini COMPASS-31 Testi ile değerlendirdik ve COMPASS >25 ve COMPASS <25 grupları arasında anlamlı ($p>0,05$) farklılığa rastlanmamıştır.

Hastalık süresinin otonom disfonksiyonu daha fazla artırabileceğini düşünmekteydik fakat yaptığımız değerlendirmede COMPASS >25 ve COMPASS <25 grupları arasında hastalık süreleri ile otonom disfonksiyon arasında anlamlı ($p>0,05$) farklılığa rastlamadık. Benzer şekilde hasta yaşı ile otonom disfonksiyon arasında anlamlı ($p>0,05$) ilişki bulunmadı. SSS ile takipli 41 hastanın yaşı ve otonom disfonksiyon şiddeti arasında verilerimizi değerlendirdiğimizde PSS hastalındaki benzer durum görüldü ve anlamlı ($p>0,05$) ilişki bulunmamıştır.

Primer sjögren sendromu ile SSS arasında otonom disfonksiyon varlığını araştırmak ve otonom disfonksiyona sebep olan sebepleri araştırmak amacıyla yaptığımız çalışmada PSS ile SSS arasında COMPASS-31 skoru karşılaştırıldığında anlamlı ($p>0,05$) farklılığa rastlanmamıştır.

COMPASS-31 skorunun alt grupları olan ortostatik intolerans, vasomotor semptomlar, sekretomotor semptomlar, gastrointestinal semptomlar, ürogenital semptomlar, pupilla motor semptomlar PSS ve SSS grupları arasında karşılaştırıldı. Sekonder sjögren sendromu grubunda pupillomotor semptomların PSS grubunda göre anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksek olduğu görüldü. Bu durum hastaların hemogram ve biyokimya değerlerinde elde ettiğimiz veriler ile karşılaştırıldığında WBC, NEU, kreatin, ALT değerlerinin SSS ile takipli PSS ile takipli hastalardan daha yüksek olması ve ürik asit, TSH değerlerinin daha düşük olması ile ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmektedir.

COMPASS-31 semptom skorlamasına göre PSS ve SSS arasında otonom disfonksiyon şiddeti açısından fark bulunmamıştır.

Sekonder sjögren sendromu ile takipli hastalarda RA, sistemik skleroz gibi otonom disfonksiyona sebep olabilecek ilave hastalıklar olmasına karşın PSS ile takipli hastalar ile aynı COMPASS skorlarına sahip olmaları PSS'nun otonom disfonksiyon açısından tek başına ne kadar şiddetli olabileceğini ve tarafımıza göstermiştir.

Sjögren sendromunun tedavisi için yan etki profilinin tedavideki diğer ilaçlarla kıyaslandığında daha güvenli olduğu bildirilen HCQ tedavisinin otonom disfonksiyon üzerinde belirgin düzeyde etkisinin olmadığı görülmüştür.

Hastalık şiddetinin ve prognozun takibi için RF kullanımı ile ilgili tartışmalar ile birlikte değerlendirildiğinde RF değerinin PSS VE SSS için otonom disfonksiyon düzeyinin şiddetini göstermediği çalışmamızda görülmüştür.

Lökosit ve platelet sayısının yüksek olmasının otonom disfonksiyon şiddetini arttırdığı COMPASS-31 testi ile görülmüştür.

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler Primer ve Sekonder SS'na eşlik eden otonom disfonksiyon araştırmalarına katkı sağlayacak ve araştırmacıların yeni yöntemler keşfetmesine öncü olacaktır.

KAYNAKLAR

- Afzelius, P., Fallentin, E. M., Larsen, S., Møller, S., & Schiødt, M. (2010). Pancreatic function and morphology in Sjögren's syndrome. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 45(6), 752–758.
- Alani, H., Henty, J. R., Thompson, N. L., Jury, E., & Ciurtin, C. (2018). Systematic review and meta-analysis of the epidemiology of polyautoimmunity in Sjögren's syndrome (secondary Sjögren's syndrome) focusing on autoimmune rheumatic diseases. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 47(2), 141–154.
- Atzeni, F., Sarzi-Puttini, P., Lama, N., Bonacci, E., Bobbio-Pallavicini, F., Montecucco, C., & Caporali, R. (2008). Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in primary Sjögren's syndrome may be associated with non-erosive synovitis. In *Arthritis Research & Therapy* (Vol. 10, Issue 3, p. R51).
- Baer, A. N., Akpek, E. K., Alevizos, I., & 18-21 April 2018, Washington, DC, USA. (2018). 14th International Symposium on Sjögren's Syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 36 Suppl 112(3), 241–255.
- Baimpa, E., Dahabreh, I. J., Voulgarelis, M., & Moutsopoulos, H. M. (2009). Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine*, 88(5), 284–293.
- Baldini, C., Pepe, P., Quartuccio, L., Priori, R., Bartoloni, E., Alunno, A., Gattamelata, A., Maset, M., Modesti, M., Tavoni, A., De Vita, S., Gerli, R., Valesini, G., & Bombardieri, S. (2014). Primary Sjögren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology*, 53(5), 839–844.
- Bijlsma, J. W. J., & Meijlink, J. M. (1997). Difference Between Primary and Secondary Sjögren's Syndrome.
- Bixler, E. O., Vgontzas, A. N., Ten Have, T., Tyson, K., & Kales, A. (1998). Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 157(1), 144–148.
- Brito-Zerón, P., Retamozo, S., Kostov, B., Baldini, C., Bootsma, H., De Vita, S., Dörner, T., Gottenberg, J.-E., Kruize, A. A., Mandl, T., Ng, W.-F., Seror, R., Tzioufas, A. G., Vitali, C., Bowman, S., Mariette, X., & Ramos-Casals, M. (2019). Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome. *RMD Open*, 5(2), e001064.

Bunya, V. Y., Fernandez, K. B., Ying, G.-S., Massaro-Giordano, M., Macchi, I., Sulewski, M. E., Hammersmith, K. M., Nagra, P. K., Rapuano, C. J., & Orlin, S. E. (2018). Survey of Ophthalmologists Regarding Practice Patterns for Dry Eye and Sjogren Syndrome. *Eye & Contact Lens*, 44 Suppl 2(Suppl 2), S196–S201.

Cornec, D., Saraux, A., Jousse-Joulin, S., Pers, J.-O., Boisramé-Gastrin, S., Renaudineau, Y., Gauvin, Y., Roguedas-Contios, A.-M., Genestet, S., Chastaing, M., Cochener, B., & Devauchelle-Pensec, V. (2015). The Differential Diagnosis of Dry Eyes, Dry Mouth, and Parotidomegaly: A Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 49(3), 278–287.

Cui, Y., Li, L., Yin, R., Zhao, Q., Chen, S., Zhang, Q., & Shen, B. (2018). Depression in primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Psychology, Health & Medicine*, 23(2), 198–209.

Cui, Y., Xia, L., Li, L., Zhao, Q., Chen, S., & Gu, Z. (2018). Anxiety and depression in primary Sjögren's syndrome: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*, 18(1), 131.

Delalande, S., de Seze, J., Fauchais, A.-L., Hachulla, E., Stojkovic, T., Ferriby, D., Dubucquoi, S., Pruvo, J.-P., Vermersch, P., & Hatron, P.-Y. (2004). Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine*, 83(5), 280–291.

Fox, R. I. (1994). Epidemiology, pathogenesis, animal models, and treatment of Sjögren's syndrome. *Current Opinion in Rheumatology*, 6(5), 501–508.

Fox, R. I. (2005). Sjögren's syndrome. *The Lancet*, 366(9482), 321–331.

Fox, R. I., Dixon, R., Guarrasi, V., & Krubel, S. (1996). Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus*, 5 Suppl 1, S31–S36.

Gottenberg, J.-E., Ravaud, P., Puéchal, X., Le Guern, V., Sibilia, J., Goeb, V., Larroche, C., Dubost, J.-J., Rist, S., Saraux, A., Devauchelle-Pensec, V., Morel, J., Hayem, G., Hatron, P., Perdriger, A., Sene, D., Zarnitsky, C., Batouche, D., Furlan, V., ... Mariette, X. (2014). Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 312(3), 249–258.

Goules, A. V., Pringle, S., Ramos-Casals, M., & Tzioufas, A. G. (2022). Pathophysiology of Sjögren's-like syndrome induced by cancer immunotherapies: similarities and differences with classical Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 40(12), 2237–2239.

Gwathmey, K. G., & Satkowiak, K. (2021). Peripheral nervous system manifestations of rheumatological diseases. *Journal of the Neurological Sciences*, 424, 117421.

Haacke, E. A., van der Vegt, B., Vissink, A., Spijkervet, F. K. L., Bootsma, H., & Kroese, F. G. M. (2017). Germinal centres in diagnostic labial gland biopsies of patients with primary Sjögren's syndrome are not predictive for parotid MALT lymphoma development. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(10), 1781–1784.

Haddad, J., Deny, P., Munz-Gotheil, C., Ambrosini, J. C., Trinchet, J. C., Pateron, D., Mal, F., Callard, P., & Beaugrand, M. (1992). Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *The Lancet*, 339(8789), 321–323.

Hamburger, J. (2004). Sjogren's syndrome - managing oral and systemic symptoms via a multi-disciplinary approach*. In *Oral Diseases* (Vol. 10, Issue 5, pp. 306–309).

Hamdan, A.-L., Sataloff, R. T., & Hawkshaw, M. (2019). *Laryngeal Manifestations of Systemic Diseases*. Plural Publishing.

Hardin, J. G. (1986). *Textbook of rheumatology*. Second edition. W. N. Kelley, E. D. Harris, Jr., S. Ruddy, C. B. Sledge (editors). Philadelphia, WB Saunders, 1985. 1,972 pages. Illustrated. Indexed. \$185.00. In *Arthritis & Rheumatism* (Vol. 29, Issue 3, pp. 455–455).

Haugen, A. J., Peen, E., Hultén, B., Johannessen, A. C., Brun, J. G., Halse, A. K., & - J. Haga, H. (2008). Estimation of the prevalence of primary Sjögren's syndrome in two age-different community-based populations using two sets of classification criteria: the Hordaland Health Study. In *Scandinavian Journal of Rheumatology* (Vol. 37, Issue 1, pp. 30–34).

He, J., Ding, Y., Feng, M., Guo, J., Sun, X., Zhao, J., Yu, D., & Li, Z. (2013). Characteristics of Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 52(6), 1084–1089.

Hernandez, Y. L., & Daniels, T. E. (1989). Oral candidiasis in Sjögren's syndrome: Prevalence, clinical correlations, and treatment. In *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* (Vol. 68, Issue 3, pp. 324–329).

Ingegnoli, F., Castelli, R., & Gualtierotti, R. (2013). Rheumatoid factors: clinical applications. *Disease Markers*, 35(6), 727–734.

Jonsson, R., Brokstad, K. A., Jonsson, M. V., Delaleu, N., & Skarstein, K. (2018). Current concepts on Sjögren's syndrome - classification criteria and biomarkers. *European Journal of Oral Sciences*, 126 Suppl 1(Suppl Suppl 1), 37–48.

Kabasakal, Y., Kitapcioglu, G., Turk, T., Öder, G., Durusoy, R., Mete, N., Egrilmez, S., & Akalin, T. (2006). The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women. In *Scandinavian Journal of Rheumatology* (Vol. 35, Issue 5, pp. 379–383).

Kaneko Y. (2015). [Diagnostic (Classification) Criteria and Treatment Guidelines of Collagen-vascular Diseases: How to Use and Cautions on Applying Them for General Physicians. Topics: VII. Sjögren Syndrome]. *Nihon Naika Gakkai zasshi. The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine*, 104(10), 2149–2156.

Kassan, S. S., & Moutsopoulos, H. M. (2004). Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Archives of Internal Medicine*, 164(12), 1275–1284.

Kaur, H., Alazze, M., Thandavaram, A., Channar, A., Purohit, A., Shrestha, B., Patel, D., Shah, H., Hanna, K., & Mohammed, L. (2022). Increased Threat of Thyroid Diseases in Patients With Sjögren's Syndrome: A Systematic Review. *Cureus*, 14(8), e28062.

Kiadaliri, A. A., Mohammad, A. J., & Englund, M. (2018). Hospitalizations due to systemic connective tissue diseases: Secular trends and regional disparities in Sweden, 1998-2016. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 21(11), 1900–1906.

Kittridge, A., Routhouska, S. B., & Korman, N. J. (2011). Dermatologic manifestations of Sjögren syndrome. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 15(1), 8–14.

Klippel, J. H., & Dieppe, P. (1998). *Rheumatology*. Volume 2.

Kok, V. C., Horng, J.-T., Hung, G.-D., Xu, J.-L., Hung, T.-W., Chen, Y.-C., & Chen, C.-L. (2016). Risk of Autoimmune Disease in Adults with Chronic Insomnia Requiring Sleep-Inducing Pills: A Population-Based Longitudinal Study. *Journal of General Internal Medicine*, 31(9), 1019–1026.

Kontinen, Y. T., Hukkanen, M., Kemppinen, P., Segerberg, M., Sorsa, T., Malmström, M., Rose, S., Itescu, S., & Polak, J. M. (1992). Peptide-containing nerves in labial salivary glands in sjögren's syndrome. In *Arthritis & Rheumatism* (Vol. 35, Issue 7, pp. 815–820).

Kruize, A. A., Hené, R. J., Kallenberg, C. G., van Bijsterveld, O. P., van der Heide, A., Kater, L., & Bijlsma, J. W. (1993). Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 52(5), 360–364.

Kruszka, P., & O'Brian, R. J. (2009). Diagnosis and management of Sjögren syndrome. *American Family Physician*, 79(6), 465–470.

Low, P. A. (1993). *Clinical Autonomic Disorders: Evaluation and Management*. Little, Brown Medical Division.

Mandl, T., Wollmer, P., Manthorpe, R., & Jacobsson, L. T. H. (2007). Autonomic and orthostatic dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *The Journal of Rheumatology*, 34(9), 1869–1874.

Maślińska, M., Mańczak, M., & Kwiatkowska, B. (2019). Usefulness of rheumatoid factor as an immunological and prognostic marker in PSS patients. *Clinical Rheumatology*, 38(5), 1301–1307.

Neville, B. W., Damm, D. D., Allen, C. M., & Chi, A. C. (2015). *Oral and Maxillofacial Pathology*. Elsevier Health Sciences.

Newton, J. L., Frith, J., Powell, D., Hackett, K., Wilton, K., Bowman, S., Price, E., Pease, C., Andrews, J., Emery, P., Hunter, J., Gupta, M., Vadivelu, S., Giles, I., Isenberg, D., Lanyon, P., Jones, A., Regan, M., Cooper, A., ... UK primary Sjögren's syndrome registry. (2012). Autonomic symptoms are common and are associated with overall symptom burden and disease activity in primary Sjögren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71(12), 1973–1979.

Ng, W.-F., Bowman, S. J., Griffiths, B., & UKPSSR study group. (2011). United Kingdom Primary Sjögren's Syndrome Registry--a united effort to tackle an orphan rheumatic disease. *Rheumatology*, 50(1), 32–39.

Ono, M., Takamura, E., Shinozaki, K., Tsumura, T., Hamano, T., Yagi, Y., & Tsubota, K. (2004). Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. *American Journal of Ophthalmology*, 138(1), 6–17.

Palma, R., Freire, A., Freitas, J., Morbey, A., Costa, T., Saraiva, F., Queirós, F., & Carvalhinhos, A. (1994). Esophageal motility disorders in patients with Sjögren's syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*, 39(4), 758–761.

Parreau, S., Jacques, J., Dumonteil, S., Palat, S., Geyl, S., Gondran, G., Bezanahary, H., Liozon, E., Azaïs, J., Colombie, S., Jauberteau, M.-O., Loustaud-Ratti, V., Ly, K.-H., & Fauchais, A.-L. (2021). Abdominal symptoms during Sjögren's syndrome: a pilot study. *Advances in Rheumatology* (London, England), 61(1), 5.

Pijpe, J., Kalk, W. W. I., van der Wal, J. E., Vissink, A., Kluin, P. M., Roodenburg, J. L. N., Bootsma, H., Kallenberg, C. G. M., & Spijkervet, F. K. L. (2007). Parotid gland biopsy compared with labial biopsy in the diagnosis of patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology*, 46(2), 335–341.

Qin, B., Wang, J., Yang, Z., Yang, M., Ma, N., Huang, F., & Zhong, R. (2015). Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(11), 1983–1989.

Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., Bombardieri, S., Bootsma, H., De Vita, S., Dörner, T., Fisher, B. A., Gottenberg, J.-E., Hernandez-Molina, G., Kocher, A., Kostov, B., Kruize, A. A., Mandl, T., Ng, W.-F., Retamozo, S., Seror, R., Shoenfeld, Y., Sisó-Almirall, A., Tzioufas, A. G., ... EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group. (2020). EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(1), 3–18.

Ramos-Casals, M., Khamashta, M., Brito-Zeron, P., Atzeni, F., & Rodes, J. (2017). *The Digestive Involvement in Systemic Autoimmune Diseases*. Elsevier.

Ramos-Casals, M., Solans, R., Rosas, J., Camps, M. T., Gil, A., Del Pino-Montes, J., Calvo-Alen, J., Jiménez-Alonso, J., Micó, M.-L., Beltrán, J., Belenguier, R., Pallarés, L., & GEMESS Study Group. (2008). Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine*, 87(4), 210–219.

- Roberts, C., Parker, G. J. M., Rose, C. J., Watson, Y., O'Connor, J. P., Stivaros, S. M., Jackson, A., & Rushton, V. E. (2008). Glandular function in Sjögren syndrome: assessment with dynamic contrast-enhanced MR imaging and tracer kinetic modeling-initial experience. *Radiology*, 246(3), 845–853.
- Sander, C., Hildebrandt, H., Schlake, H.-P., Eling, P., & Hanken, K. (2017). Subjective Cognitive Fatigue and Autonomic Abnormalities in Multiple Sclerosis Patients. *Frontiers in Neurology*, 8, 475.
- Scofield, R. H., Kurien, B. T., & Reichlin, M. (1997). Immunologically restricted and inhibitory anti-Ro/SSA in monozygotic twins. *Lupus*, 6(4), 395–398.
- Shiboski, C. H., Shiboski, S. C., Seror, R., Criswell, L. A., Labetoulle, M., Lietman, T. M., Rasmussen, A., Scofield, H., Vitali, C., Bowman, S. J., Mariette, X., & International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. (2017). 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(1), 9–16.
- Shimazaki, J., Goto, E., Ono, M., Shimmura, S., & Tsubota, K. (1998). Meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren syndrome. *Ophthalmology*, 105(8), 1485–1488.
- Skopouli, F. N., Jagiello, P., Tsifetaki, N., & Moutsopoulos, H. M. (1996). Methotrexate in primary Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 14(5), 555–558.
- Sletten, D. M., Suarez, G. A., Low, P. A., Mandrekar, J., & Singer, W. (2012). COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clinic Proceedings*. Mayo Clinic, 87(12), 1196–1201.
- Soto-Rojas, A. E., & Kraus, A. (2002). The oral side of Sjögren syndrome. Diagnosis and treatment. A review. *Archives of Medical Research*, 33(2), 95–106.
- Sreebny, L. M., & Schwartz, S. S. (1997). A reference guide to drugs and dry mouth - 2nd edition. In *Gerodontology* (Vol. 14, Issue 1, pp. 33–47).
- Stefanski, A.-L., Tomiak, C., Pleyer, U., Dietrich, T., Burmester, G. R., & Dörner, T. (2017). The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. *Deutsches Arzteblatt International*, 114(20), 354–361.
- Stojan, G., Baer, A. N., & Danoff, S. K. (2013). Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Current Allergy and Asthma Reports*, 13(4), 354–360.
- Strickland, R. W., Tesar, J. T., Berne, B. H., Hobbs, B. R., Lewis, D. M., & Welton, R. C. (1987). The frequency of sicca syndrome in an elderly female population. *The Journal of Rheumatology*, 14(4), 766–771.

Suarez, G. A., Opfer-Gehrking, T. L., Offord, K. P., Atkinson, E. J., O'Brien, P. C., & Low, P. A. (1999). The Autonomic Symptom Profile: a new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology*, 52(3), 523–528.

Szodoray, P., Barta, Z., Lakos, G., Szakáll, S., & Zeher, M. (2004). Coeliac disease in Sjögren's syndrome--a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatology International*, 24(5), 278–282.

Ter Horst, G. J. (1999). *The Nervous System and the Heart*. Springer Science & Business Media.

The Journal of Rheumatology: Supplement. (2000).

Tishler, M., Yaron, I., Shirazi, I., & Yaron, M. (1999). Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: its effect on salivary and serum inflammatory markers. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 58(4), 253–256.

Tunc, R., Gonen, M. S., Acbay, O., Hamuryudan, V., & Yazici, H. (2004). Autoimmune thyroiditis and anti-thyroid antibodies in primary Sjögren's syndrome: a case-control study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 63(5), 575–577.

Tzioufas, A. G., & Voulgarelis, M. (2007). Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 21(6), 989–1010.

Uhlig, T., Kvien, T. K., Jensen, J. L., & Axéll, T. (1999). Sicca symptoms, saliva and tear production, and disease variables in 636 patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 58(7), 415–422.

Van Ginkel, M. S., Haacke, E. A., Bootsma, H., Arends, S., van Nimwegen, J. F., Verstappen, G. M., Spijkervet, F. K., Vissink, A., van der Vegt, B., & Kroese, F. G. (2018). AB0164 Numbers of b-lymphocytes increase when formation of lymphoepithelial lesions progresses in salivary glands of primary sjögren's syndrome patients. In *SLE, Sjögren's and APS – etiology, pathogenesis and animal models*.

Vitali, C., Bombardieri, S., Jonsson, R., Moutsopoulos, H. M., Alexander, E. L., Carsons, S. E., Daniels, T. E., Fox, P. C., Fox, R. I., Kassan, S. S., Pillemer, S. R., Talal, N., Weisman, M. H., & European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. (2002). Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 61(6), 554–558.

Vivino, F. B. (2019). *Sjogren's Syndrome: A Clinical Handbook*. Elsevier Health Sciences.

Vivino, F. B., Bunya, V. Y., Massaro-Giordano, G., Johr, C. R., Giattino, S. L., Schorpion, A., Shafer, B., Peck, A., Sivils, K., Rasmussen, A., Chiorini, J. A., He, J., & Ambrus, J. L., Jr. (2019). Sjogren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clinical Immunology*, 203, 81–121.

Wang, S.-Q., Zhang, L.-W., Wei, P., & Hua, H. (2017). Is hydroxychloroquine effective in treating primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 18(1), 186.

Wang, X., Zhang, T., Guo, Z., Pu, J., Riaz, F., Feng, R., Fang, X., Song, J., Liang, Y., Wu, Z., Pan, S., & Tang, J. (2021). The Efficiency of Hydroxychloroquine for the Treatment of Primary Sjögren's Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 693796.

Witte, T., Matthias, T., Arnett, F. C., Peter, H. H., Hartung, K., Sachse, C., Wigand, R., Braner, A., Kalden, J. R., Lakomek, H. J., & Schmidt, R. E. (2000). IgA and IgG autoantibodies against alpha-fodrin as markers for Sjögren's syndrome. *Systemic lupus erythematosus. The Journal of Rheumatology*, 27(11), 2617–2620.

Xu, D., Zhao, S., Li, Q., Wang, Y. H., Zhao, J. L., Li, M. T., Zhao, Y., & Zeng, X. F. (2020). Characteristics of Chinese patients with primary Sjögren's syndrome: preliminary report of a multi-centre registration study. *Lupus*, 29(1), 45–51.

Yang, H., Bian, S., Chen, H., Wang, L., Zhao, L., Zhang, X., Zhao, Y., Zeng, X., & Zhang, F. (2018). Clinical characteristics and risk factors for overlapping rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. *Scientific Reports*, 8(1), 6180.

EKLER

EK-1: COMPASS 31 Testi

1. Geçen sene içinde, hiç baygınlık, baş dönmesi, “aptal” ya da zorlanma hissettiğiniz oldu mu?
1 Evet
2 Hayır (Hayır dediyseniz lütfen 5. soruya geçiniz)
2. Ayakta dururken, bu hisleri ya da belirtileri hangi sıklıkta hissediyorsunuz?
1 Nadiren
2 Bazen
3 Sık sık
4 Neredeyse her zaman
3. Bu belirtilerin şiddetini nasıl değerlendirirsiniz? 1 Hafif
2 Orta
3 Şiddetli
4. Geçen sene içinde, yaşadığınız bu belirti ya da hisler:
1 Daha da kötüye gitti
2 Biraz daha da kötüye gitti
3 Yaklaşık olarak aynı kaldı 4 Biraz daha iyileşti
5 Çok daha iyi
6 Tamamen düzeldi
5. Geçen sene içinde, cildinizde kırmızı, beyaz ya da mor gibi renk değişikliği farkettiler mi?
1 Evet
2 Hayır (Hayır dediyseniz lütfen 8. soruya geçiniz)
6. Vücudunuzun hangi bölümleri bu renk değişikliğinden etkilendi? (**Tüm başvuruyu kontrol et**)
1 Eller
2 Ayaklar
7. Cildinizdeki bu renk değişiklikleri:
1 Daha da kötüye gitti
2 Biraz daha da kötüye gitti
3 Yaklaşık olarak aynı kaldı
4 Biraz daha iyi
5 Çok daha iyi
6 Tamamen düzeldi
8. Son 5 yıl içinde, genel vücut terlemesinde, eğer varsa, ne gibi değişiklikler ortaya çıktı?
1 Ben eskisinden çok daha fazla terliyorum
2 Ben eskisinden biraz daha fazla terliyorum
3 Terlememde hiç bir değişiklik farketmedim
4 Ben eskisinden biraz daha az terliyorum 5 Ben eskisinden çok daha az terliyorum
9. Gözlerinizde aşırı bir kuruluk hissediyor musunuz? 1 Evet
2 Hayır
10. Ağzınızda aşırı bir kuruluk hissediyor musunuz? 1 Evet
2 Hayır
11. En uzun süre devam eden ağız ya da göz kuruluğu belirtileri için, bu belirti:
1 Bende bu belirtiler olmadı 2 Çok daha kötüleşmekte 3 Biraz daha kötüleşmekte
4 Yaklaşık olarak aynı kalmakta 5 Biraz daha iyi
6 Çok daha iyi
7 Tamamen düzeldi
12. Geçen yıl içinde, yemek yerken doyunluğa ulaşma hızınızda herhangi bir değişiklik farkettiler mi?
1 Ben şimdi eskisinden çok daha hızlı doyunluğa ulaşıyorum
2 Ben şimdi eskisinden daha hızlı doyunluğa ulaşıyorum
3 Herhangi bir değişiklik farketmedim
4 Ben şimdi eskisinden daha yavaş doyunluğa ulaşıyorum
5 Ben şimdi eskisinden çok daha yavaş doyunluğa ulaşıyorum
13. Geçen yıl içinde, yemek sonrası aşırı doyunluk ya da devamlı doyunluk (şişkinlik hissi) hissettiler mi?
1 Asla
2 Bazen
3 Çoğu zaman
14. Geçen yıl içinde, yemek sonrası kustunuz mu? 1 Asla
2 Bazen
3 Çoğu zaman
15. Geçen yıl içinde, kramp ya da kolik tarzı karın ağrınız oldu mu?
1 Asla
2 Bazen
3 Çoğu zaman

16. Geçen yıl içinde, hiç ishal atağınız oldu mu? 1 Evet
2 Hayır (Hayır dediyseniz lütfen 20. soruya geçiniz)

17. Bu hangi sıklıkta olmaktadır? 1 Nadiren
2 Bazen
3 Sıklıkla Ayda defa
4 Sürekli

18. Bu ishal atakları ne kadar ciddi? 1 Hafif
2 Orta
3 Şiddetli

19. İshal atakları :
1 Çok daha kötü 2 Biraz daha kötü
3 Aynen devam etmekte 4 Biraz daha iyi
5 Çok daha iyi
6 Tamamen gitti

20. Geçen yıl içinde, kabız oldunuz mu? 1 Evet
2 Hayır (Hayır dediyseniz lütfen 24. soruya geçiniz)

21. Hangi sıklıkta kabız olursunuz? 1 Nadiren
2 Bazen
3 Sıklıkla Ayda defa
4 Sürekli

22. Bu kabızlık atakları ne kadar ciddi? 1 Hafif
2 Orta
3 Şiddetli

23. Kabızlık atakları:
1 Çok daha kötü 2 Biraz daha kötü
3 Aynen devam etmekte 4 Biraz daha iyi
5 Çok daha iyi
6 Tamamen gitti

24. Geçen yıl içinde, mesane işlevinin kontrolünü hiç kaybettiniz mi?
1 Asla
2 Bazen

3 Sıklıkla Ayda defa
4 Sürekli

25. Geçen yıl içinde, idrar yapmada zorluk yaşadınız mı? 1 Asla
2 Bazen

3 Sıklıkla Ayda defa
4 Sürekli

26. Geçen yıl içinde, mesanenizi tamamen boşaltmada sorun yaşadınız mı?

1 Asla
2 Bazen
3 Sıklıkla Ayda defa
4 Sürekli

27. Geçen yıl içinde, güneş gözlüğü ya da renkli gözlük olmadan parlak ışık gözlerinizi rahatsız etti mi?

1 Asla (Asla dediyseniz lütfen 29. soruya geçiniz) 2 Bazen
3 Sıklıkla
4 Sürekli

28. Bu ışığa duyarlılık ne kadar ciddi? 1 Hafif
2 Orta
3 Şiddetli

29. Geçen yıl içinde, gözlerinizin odaklanmasında bir sorun yaşadınız mı?
1 Asla (Asla dediyseniz lütfen 31. soruya geçiniz) 2 Bazen
3 Sıklıkla
4 Sürekli

30. Bu odaklanma sorunu ne kadar ciddi?
1 Hafif
2 Orta
3 Şiddetli

31. Gözlerinizle ilgili en sıkıntılı sorun (yani, parlak ışığa duyarlılık ya da odaklanma sorunu):
1 Bende bu belirtilerden hiçbiri olmadı. 2 Çok daha kötü

3 Biraz daha kötü
4 Aynen devam etmekte 5 Biraz daha iyi
6 Çok daha iyi
7 Tamamen gitti

EK-2: Etik Kurul Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 30.06.2022-145935

 T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu



Sayı : E-71522473-050.01.04-145935- 174
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru
Dosyası Hk.

30.06.2022

Sayın Prof. Dr. Emel GÖNÜLLÜ

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : 15.06.2022 tarih ve 174 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**Primer Ve Sekonder Sjögren Sendromlu Hastalarda Otonom Semptom Ciddiyetinin Değerlendirilmesi**" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ
Etik Kurulu Başkanı

**Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır**
30.06.2022

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5783&eD=BSU5SCMK8S&eS=145935>

Doğrulama Kodu :BSU5SCMK8S Pin Kodu :98582
Adres:Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Kocucuk Kampüsü, Kocucuk,
Adapazarı/Sakarya
Telefon No:264 295 6630 Faks No:264 295 6629
e-Posta:tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ:www.tip.sakarya.edu.tr

Bilgi için: Yücel Demir
Unvanı: Birim Evrak Sorumlusu
Telefon No: 2953129



ÖZGEÇMİŞ

Adı	ABBAS	Soyadı	KARAKURT
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans			
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum		Süre (Yıl - Yıl)
1			
2			
3			
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Evet	Evet	Evet